

bijwerkingen
centrum**lareb**

Resultaten RVP Monitor 2024

A circular inset photograph showing a close-up of a woman with dark skin and curly hair, wearing a green ribbed top, holding a baby. The baby has dark skin and is looking towards the camera. The woman is wearing a small gold hoop earring. The background is softly blurred.

Inzicht in bijwerkingenpatroon bij
kinderen van 2, 3 en 5 maanden oud,
na toevoeging rotavirusvaccin

Inhoud

Samenvatting	3
Introductie	4
Methode	6
Resultaten	11
Discussie	30
Conclusie	33
Referenties	34
Bijlagen	37

Samenvatting

In de RVP Monitor 2024, een cohortonderzoek, werden 6.211 kinderen (86% van de 7.244 aanmeldingen) gevolgd tijdens hun eerste drie vaccinatiemomenten op de leeftijd van 2, 3 en 5 maanden, met een focus op klachten na toediening van het rotavirusvaccin (merknaam Rotarix®). Het rotavirusvaccin is een levend verzwakt vaccin dat via druppels in de mond gegeven wordt rond de leeftijd van 2 en 3 maanden.

De meeste gemelde klachten bij alle vaccinatiemomenten sloten aan bij wat volgens de bijsluiter van de vaccins verwacht kan worden. Bij het eerste vaccinatiemoment, waarbij enkel het rotavirusvaccin werd toegediend, kwamen vooral diarree (30%) en buikpijn of buikkrampen (21%) voor.

Wanneer het rotavirusvaccin werd toegediend in combinatie met DKTP-Hib-HepB en/of pneumokokkenvaccinatie, werden ook koorts en prikplaatsreacties vaker gemeld. Koorts en prikplaatsreactie zijn een bekende bijwerking van DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties. Opvallend is dat koorts, hoewel niet opgenomen in de bijsluiter van Rotarix®, ook na toediening van uitsluitend het rotavirusvaccin, bij bijna 3% van de kinderen werd gemeld. In de helft van deze gevallen namen ouders contact op met een zorgverlener en ongeveer een vijfde van deze kinderen werd kortdurend opgenomen voor observatie.

De meeste klachten werden als weinig belastend ervaren. Buikpijn of buikkrampen vormden een uitzondering: ongeveer een derde van de ouders met kinderen met deze klacht ervoer deze als (heel) erg belastend. In ons cohort zijn geen bevestigde gevallen van darminvaginaties gerapporteerd, maar wel een klein aantal kinderen waarbij er een verdenking was van darminvaginaties (n=11).

Wanneer er een klacht werd gerapporteerd na toediening van enkel het rotavirusvaccin, rapporteerde de ouders dat dit meestal één dag na de vaccinatie begon. Bij de combinatie van het rotavirusvaccin met andere vaccins, rapporteerde ouders dat dit meestal na zes uur al was. Ook de hersteltijd was langer, namelijk ongeveer twee dagen bij alleen het rotavirusvaccin en binnen één dag na de gecombineerde vaccinatie.

In ons cohort zagen we een herhaalrisico voor diarree, buikpijn en koorts. Dit wil zeggen dat kinderen die de desbetreffende klacht rapporteerden bij een vervolgvaccinatie diezelfde klacht relatief vaak ook al bij een eerder vaccinatiemoment hadden gerapporteerd.

Introductie

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) beschermt kinderen in Nederland tegen ernstige infectieziekten. Het vaccinatieschema begint op zuigelingenleeftijd en loopt momenteel door tot kinderen 18 jaar zijn. Het schema wordt op advies van de Gezondheidsraad indien nodig aangepast als er nieuwe vaccins beschikbaar komen of op basis van nieuwe wetenschappelijke inzichten [1]. Een schema aanpassing kan een extra reden zijn om in de periode daarna een extra monitoring te doen naar het bijwerkingenprofiel van de vaccinaties.

Het rotavirus is een besmettelijk virus dat een ontsteking aan de maag en darmen veroorzaakt. Klachten zijn koorts, misselijkheid, overgeven en hevige diarree. Rotavirusinfecties komen in Nederland veel voor. Vooral bij kinderen jonger dan 2 jaar, en ouderen. Een infectie met het rotavirus kan leiden tot ernstige uitdrogingsverschijnselen door hevige diarree en braken. Jonge kinderen tussen 6 en 24 maanden zijn kwetsbaar voor het rotavirus, vooral kinderen die te vroeg of te klein zijn geboren of een aandoening hebben [2]. Tot 2024 werden in Nederland er jaarlijks ongeveer 3.500 kinderen vanwege een rotavirusinfectie opgenomen in het ziekenhuis.

Kinderen die vanaf 1 januari 2024 worden geboren, komen in aanmerking voor een rotavirusvaccin via het RVP [3]. Het rotavirusvaccin wordt gegeven aan baby's van 6 tot 24 weken oud. Kinderen krijgen twee doses, één bij 6-9 weken en één bij 3 maanden. Het is een levend verzwakt vaccin. Dit zorgt voor een reactie in het lichaam die lijkt op een heel milde vorm van de ziekte waartegen wordt gevaccineerd, zodat het lichaam weerstand opbouwt tegen het rotavirus [4, 5].

Binnen het RVP wordt gebruik gemaakt van het vaccin Rotarix®. Dit vaccin wordt in de mond gedruppeld, in tegenstelling tot andere RVP-vaccins die via een prik worden gegeven. De bescherming van het vaccin duurt minimaal 3 jaar. Kinderen zijn hiermee beschermd op de leeftijd waarop zij het meest kwetsbaar zijn [3].

Doel van dit onderzoek

Lareb is het Nederlandse meldcentrum en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, waaronder vaccinaties. Met de RVP Monitor 2024 brengen we klachten in kaart na de vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma bij kinderen van 2, 3 en 5 maanden oud. Het gaat hierbij om de vaccinaties tegen rotavirus (Rotavirusvaccin), difterie, kinkhoest, tetanus en polio, Haemophilus influenzae type b, Hepatitis B (DKTP-Hib-HepB vaccinatie) en pneumokokken (Pneu vaccinatie). Voor deze vaccins wordt onderzoek gedaan om de frequentie, het beloop, de belasting en het herhaalrisico van bijwerkingen in beeld te brengen. Hiervoor worden de data geanalyseerd aan de hand van de volgende onderzoeksvragen:

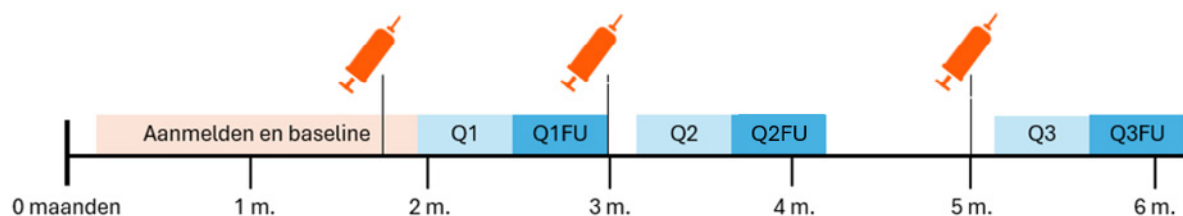
- Welke bijwerkingen treden op na vaccinatie en in welke frequentie, apart per vaccinatiemoment?
- Treden er onverwachte klachten op die gerelateerd kunnen worden aan het gegeven vaccin?
- Hoe lang na de vaccinatie kan de bijwerking optreden (latentietijd)?
- Wat is het beloop van de meest voorkomende bijwerkingen: hoelang duren de klachten, en hoe belastend worden deze ervaren door ouders?

- Wordt er naar aanleiding van eventuele bijwerkingen een arts bezocht, is behandeling noodzakelijk en was er sprake van een ziekenhuisopname?
- Is er een verschil in het patroon en optreden van bijwerkingen tussen verschillende groepen, op basis van bijvoorbeeld geslacht, geboortegewicht of zwangerschapsduur?
- Is het mogelijk om het herhaalrisico op bijwerkingen bij een volgende vaccinatie in te schatten?
- Vergelijken van het bijwerkingenpatroon met eerdere cohorten: is het bijwerkingenpatroon van de eerste twee/drie DKTP-Hib-HepB-vaccinaties veranderd na toevoeging van het rotavirusvaccin aan het RVP?

Methode

Onderzoeksopzet

Gegevens voor deze studie zijn verzameld door middel van een prospectief, observationeel onderzoek onder deelnemers aan het RVP van 2024 [6]. Ouder(s)/voogd(en) van gevaccineerde kinderen werden op de hoogte gesteld van het onderzoek via een brief van de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP) van het RIVM. Ouder(s)/voogd(en) van gevaccineerde kinderen konden zich aanmelden via de Lareb-website van de RVP Monitor 2024. Aanmelden kon vóór of maximaal 14 dagen na het eerste rotavirusvaccin op de leeftijd van 6-9 weken. Om mee te kunnen doen moesten de ouder(s)/voogd(en) een toestemmingsverklaring (informed consent) invullen, ouder zijn dan 16 jaar, van plan zijn hun kind volgens het RVP te laten vaccineren en de Nederlandse taal machtig zijn. Data zijn verzameld tussen februari 2024 en mei 2025 aan de hand van online vragenlijsten.



Figuur 1. Timing vragenlijsten ten opzichte van vaccinatiemomenten

Bij vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) krijgen kinderen het rotavirusvaccin. In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij vroeggeboorte, krijgen kinderen dan ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin. Bij vaccinatiemoment 2 (3 maanden) krijgen kinderen het rotavirus-, DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin. Bij vaccinatiemoment 3 (5 maanden) krijgen kinderen het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin. Qx staat voor hoofdvragenlijst, QxFU voor follow-up vragenlijst.

Tijdens het aanmelden werd achtergrondinformatie verzameld, waaronder de geboortedatum, zwangerschapsduur, het geslacht en het geboortegewicht. Deelnemers ontvingen na elk vaccinatiemoment een hoofdvragenlijst en een follow-up vragenlijst. De timing van de hoofdvragenlijst werd bepaald aan de hand van de geboortedatum van het kind en de verwachte periode waarin het vaccin aangeboden werd (figuur 1). In het eerste half jaar krijgen kinderen, volgens het RVP, vaccinaties aangeboden op de leeftijd van 6-9 weken, 3 maanden en 5 maanden (figuur 2).

Welke vaccinaties krijgt mijn kind?



Figuur 2. Vaccinatieschema op het moment van uitvoeren van deze studie (Bron RIVM)

De hoofdvragenlijsten werden verzonden met 8 weken (Q1), 14 weken (Q2) en 24 weken (Q3). Deelnemers kregen telkens 14 dagen de tijd om deze vragenlijsten in te vullen. Op de 15e dag na toediening van het vaccin werd verwacht dat de meeste bijwerkingen hersteld zouden zijn en er geen nieuwe bijwerkingen zouden optreden. Daarom werd de follow-up vragenlijst 15 dagen na de hoofdvragenlijst verstuurd. Ook de follow-up vragenlijst moest worden ingevuld binnen 14 dagen. Als deelnemers een vragenlijst nog niet hadden ingevuld, werd na 7 dagen een reminder verstuurd.

In zowel de hoofdvragenlijsten als de follow-up vragenlijsten werd informatie uitgevraagd over: welke vaccinatie(s) uit het RVP het kind had gekregen, welke klachten zijn opgetreden na deze vaccinatie, het beloop van deze klachten, andere vaccinaties buiten het RVP, medicijngebruik en algemene gezondheid van het kind. Bij Q1 werd aanvullend informatie uitgevraagd over het verloop van de zwangerschap, de samenstelling van het gezin en het opleidingsniveau van de ouder(s)/voogd(en).

In de studie konden willekeurig vragenlijsten worden overgeslagen. Voor de analyses wordt informatie gebundeld per vaccinatiemoment. De studie richtte zich op klachten na RVP-vaccinaties. Daarom zijn kinderen die niet alle relevante RVP-vaccinaties ontvingen of waarvan de vaccinatiedata onbekend waren, geëxcludeerd. Ook zijn kinderen geëxcludeerd wanneer de vragenlijst meer dan 30 dagen na het vaccin werd ingevuld. Specifiek voor vaccinatiemoment 1 (6–9 weken) zijn kinderen geëxcludeerd waarbij het rotavirusvaccin is toegediend vóór de leeftijd van 4 weken, aangezien dit substantieel afwijkt van het RVP [5]. Voor vaccinatiemoment 2 (3 maanden) en vaccinatiemoment 3 (5 maanden) zijn kinderen geëxcludeerd welke bij eerdere rondes onvolledige of ontbrekende RVP-vaccinatiegegevens hadden.

Coderen van klachten na vaccinatie

In onze studie werden klachten na vaccinatie geregistreerd als *adverse events following immunization* (AEFIs). Het gaat hier om klachten na vaccinatie, waarbij er geen oorzakelijk verband vast hoeft te staan [7]. Voor elke gerapporteerde klacht is gekeken of deze vallen onder de criteria van een ernstig event, volgens de definitie van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) [8]. Dit zijn klachten die leiden tot overlijden of invaliditeit, levensbedreigend zijn, of resulteren in ziekenhuisopname of verlenging van een bestaande ziekenhuisopname.

In de vragenlijsten werden vaak voorkomende klachten (reacties op de prikplaats, koorts, diarree en huiduitslag) standaard uitgevraagd. Overige klachten konden deelnemers in een vrij tekstveld invullen. De AEFIs zijn gecodeerd volgens de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®[9]). Sommige MedDRA® codes in onze analyses werden samengevoegd. Het ging hier bijvoorbeeld om buikpijn en buikkramp; dunne ontlasting en diarree; chagrijnig, geïrriteerd en prikkelbaar. Het samenvoegen van codes is gebeurd op basis van overleg met een kinderarts. Gastro-enteritis werd gecodeerd als een combinatie van braken en diarree met een latentietijd van minimaal zes uur. Dit laatste om te voorkomen dat kinderen werden meegenomen die het vaccin direct na inname uitspugen.

Voor elke klacht werd uitgevraagd hoe lang na het vaccin deze klacht optrad (latentietijd), hoe lang de klacht heeft geduurd, hoe belastend de klacht was op een 5-punts schaal van 'niet belastend' tot 'heel erg belastend', of er medicijnen gebruikt zijn om de klacht te verminderen, of er contact is geweest met een zorgverlener over deze klacht, en of de bijwerkingen dermate ernstig waren dat er een ziekenhuisopname nodig was.

Coderen van overige variabelen

In deze studie werd ook gekeken naar een aantal factoren welke invloed kunnen hebben op het rapporteren van klachten. Er is gekeken naar het geslacht, leeftijd, geboortegewicht, zwangerschapsduur (zwangerschapsduur <32 weken – extreem prematuur, 33-36 weken – prematuur, of ≥37 weken – à terme), aantal kinderen in het gezin, mate van stedelijkheid (5 niveaus, aan de hand van de 4-cijfers van de postcode [10]), opleidingsniveau van de ouder die de vragenlijst heeft ingevuld, volgens de *UNESCO International Standard Classification of Education* ("hoog opgeleid" of "niet hoog opgeleid" [11]), medische aandoeningen (epilepsie, eczeem, suikerziekte, koemelkallergie of -intolerantie), gebruik van medicatie, en het ontvangen van andere vaccinaties buiten de vaccins uit het RVP. Er is ook gekeken naar de maand waarin het kind is geboren (november-april, mei-oktober) en de maand waarin is gevaccineerd (november-april, mei-oktober) en het mogelijke effect hiervan op het rapporteren van klachten. De classificatie van geboortegewicht werd berekend door deze te koppelen aan de Perined-percentieltabellen (versie 2024, Perined, Utrecht [12]), waarbij rekening werd gehouden met zwangerschapsduur en geslacht. Een kind werd geclassificeerd als klein voor de zwangerschapsduur (*Small for Gestational Age*, ofwel SGA) indien het geboortegewicht onder het 10e percentiel (P10) lag en als groot voor zwangerschapsduur (*Large for Gestational Age*, ofwel LGA) indien het geboortegewicht boven het 90e percentiel (P90) lag.

Statistische analyses

De karakteristieken van het cohort werden omschreven als het aantal deelnemers met het percentage voor categoriale variabelen en als het gemiddelde, mediaan en de standaarddeviatie (SD) voor continue variabelen. Extreme waarden die buiten het plausibele bereik vielen of waarschijnlijk het gevolg waren van invoerfouten zijn geïdentificeerd en behandeld als missend. Dit geldt bijvoorbeeld voor onrealistische zwangerschapsduur, geboortegewicht, latentietijd en hersteltijd.

Klachten: per vaccinatiemoment werd het percentage van deelnemers met een klacht getoond als het aantal deelnemers wat deze klacht heeft gerapporteerd en het bijbehorende percentage. Op basis van de literatuur [4] en na overleg met een kinderarts zijn voor het rotavirusvaccin een aantal klinisch relevante klachten verder uitgelicht. Het gaat hier om diarree, braken, gastro-enteritis (combinatie van braken en diarree), buikpijn of kramp, koorts, darminvaginaties, bloederige ontlasting, en constipatie [13]. Een kinderarts heeft beoordeeld of er onverwachte klachten zijn gemeld bij de verschillende vaccinatiemomenten.

Beloop van de klachten: voor de 10 meest voorkomende klachten en klinisch relevante klachten is gekeken naar de latentietijd, de duur van de klacht, de belasting, contact met een zorgverlener en gebruik van medicijnen om de klacht te behandelen. De verdeling van de latentietijd (de tijd tussen het vaccin en het optreden van klachten) per klacht is weergegeven in een figuur per vaccinatiemoment. Hetzelfde is gedaan voor de duur van de klachten. De door de ouder ervaren belasting van de klachten is gerapporteerd op een vijfpuntsschaal, variërend van 'niet belastend' tot 'heel erg belastend'. De verdeling van de gerapporteerde belastingsniveaus is per klacht en per vaccinatiemoment weergegeven met behulp van cirkeldiagrammen. Verder is er per vaccinatiemoment gekeken naar ziekenhuisopnames, waarbij wordt gekeken voor welke klacht deze opname plaatsvond en het verloop van de ziekenhuisopname.

Verschillen tussen subgroepen: er is onderzocht of het rapporteren van klachten verschilde tussen subgroepen. Hierbij werden de volgende kenmerken meegenomen: geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur, opleidingsniveau van de ouder, aantal kinderen in het gezin, mate van stedelijkheid en het geboorteseizoen van het kind. Om de *odds ratio* (OR) voor het rapporteren van ten minste één klacht te bepalen, werden zowel univariabele als multivariabele logistische regressiemodellen gebruikt. Deze analyses werden ook afzonderlijk uitgevoerd voor de meest voorkomende en klinisch relevante klachten. De *rate ratio* (RR) tussen subgroepen in het aantal gerapporteerde klachten werden geanalyseerd met behulp van een Poisson regressiemodel.

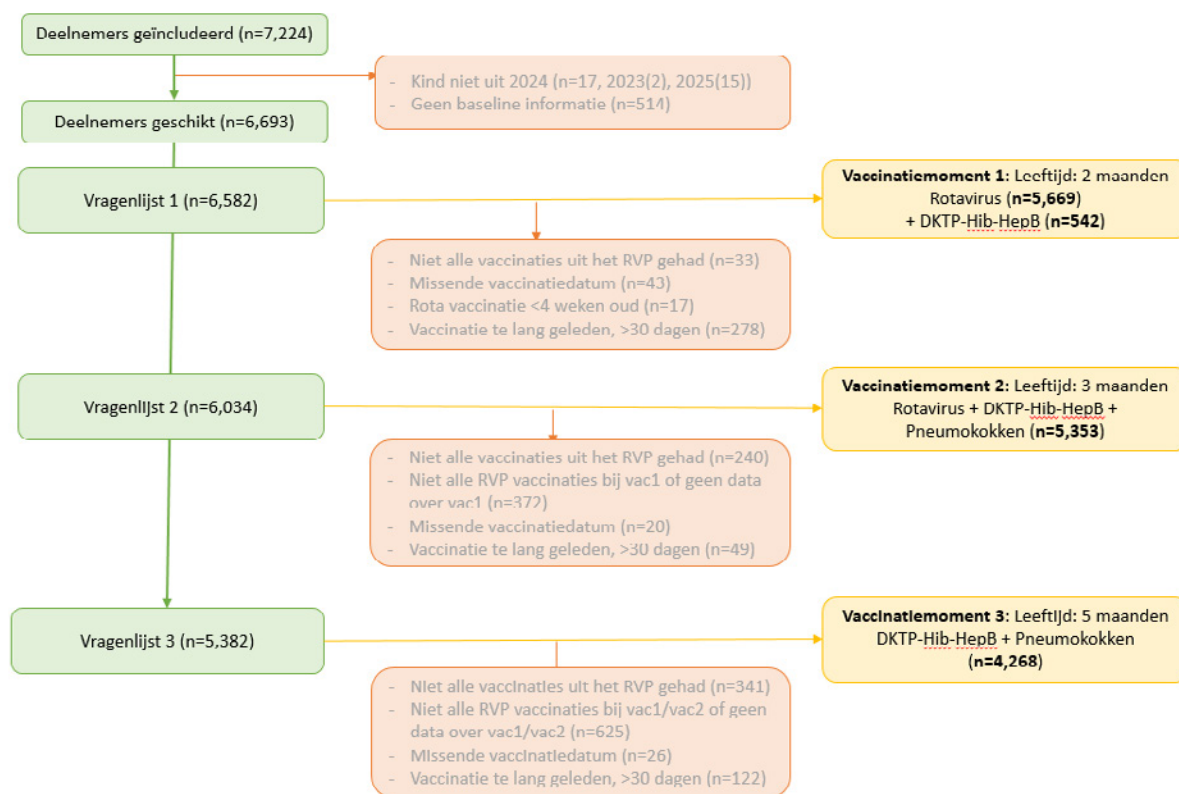
Herhaalrisico: voor het rotavirusvaccin zijn er twee vaccinatiemomenten. Hierdoor is het voor dit vaccin ook mogelijk om een herhalingsrisico voor het optreden van bijwerkingen te berekenen [14]. Hierbij wordt als teller gebruikt: aantal kinderen dat bij het eerste vaccin een specifieke bijwerking kreeg en bij het tweede vaccin dezelfde bijwerking. De noemer in de berekening is het aantal kinderen dat bij het eerste vaccin een specifieke bijwerking kreeg en een tweede vaccin kreeg. Met behulp van een logistische regressie is voor dit herhaalrisico een *Risk Ratio* (RR) berekend met een 95% betrouwbaarheidsinterval (95%CI). De *risk ratio* dient als volgt te worden geïnterpreteerd: het risico op een bijwerking bij een vaccinatie is keer zo hoog bij kinderen die bij de vorige vaccinatie een bijwerking hadden, vergeleken met kinderen die dat niet hadden. Deze *Risk Ratio* is in de analyse gecorrigeerd voor factoren die mogelijk van invloed zijn op het herhaalrisico: geslacht, leeftijd moment 1, leeftijd moment 2, verschil prikmomenten, seizoen

vaccin 1, seizoen vaccin 2, aanwezigheid van andere kinderen in het gezin. Voor de volledigheid is naast de twee vaccinatiemomenten voor het rotavirusvaccin ook het derde vaccinatiemoment meegenomen in de bepaling van het herhaalrisico.

Invloed rotavirusvaccin op vaccinaties 3 en 5 maanden: gerapporteerde klachten uit deze monitoringsstudie (RVP Monitor 2024) na vaccinatie op de leeftijd van 3 en 5 maanden werden vergeleken met gerapporteerde klachten in een eerder cohortonderzoek, waarbij nog géén rotavirusvaccin werd toegediend (RVP Monitor 2022 [15]).

Resultaten

In totaal werden 7.224 kinderen aangemeld voor de RVP Monitor 2024. Kinderen werden geëxcludeerd wanneer het kind niet in 2024 was geboren (n=17) of wanneer de baseline-informatie onvolledig was (n=514), wat resulteerde in 6.693 geschikte deelnemers (figuur 3).



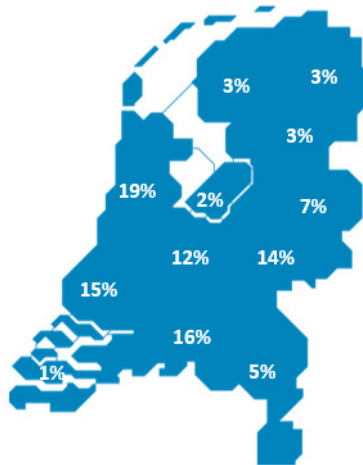
Figuur 3. Flow-chart van deelnemersaantallen in de studie

Deelnemers

Voor de analyses zijn data gebruikt van 6.211 kinderen (86% van de 7.224 geworven deelnemers), waarvan 3.013 (49%) meisjes en 3.197 (51%) jongens (tabel 1). Er waren 248 (4%) kinderen prematuur (geboren <36 weken) en 427 (7%) kinderen met een laag (p10) geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. Verder waren er ook 862 (14%) kinderen met een hoog (p90) geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. In het cohort zitten dus relatief weinig kinderen die prematuur geboren zijn of een laag geboortegewicht hebben en relatief veel kinderen met een hoog geboortegewicht vergeleken met nationale data van Perined (16). Voor 15% van de kinderen is in de baseline vragenlijst een medische aandoening gerapporteerd (tabel 1). Bij vaccinatiemoment 1 en 2 had ongeveer 3% van de kinderen een medicijn gebruikt, bij vaccinatiemoment 3 was dat 6% (tabel 2). Welke medische aandoeningen en medicijnen zijn gerapporteerd staat verder toegelicht in de bijlagen (Bijlage tabel 2 en 3). Omdat het gaat om lage aantallen en informatie uit open tekstvelden kunnen hier op cohort niveau geen conclusies aan worden verbonden.

De meeste kinderen (53%) waren het enige kind in het gezin, 46% van de kinderen kwam uit een gezin met 1 of 2 andere kinderen en 2% uit een gezin met 3 of meer andere kinderen. Ouders

van kinderen die deelnamen aan deze studie waren over het algemeen hoog opgeleid (85%). De spreiding van de deelnemers over Nederland is redelijk representatief (figuur 4). Dit wordt bevestigd wanneer gekeken wordt naar de mate van stedelijkheid.



Figuur 4. Verdeling van deelnemers over Nederland.

Deze verdeling komt relatief goed overeen met de verdeling van inwoners per provincie in Nederland

In totaal kregen 542 (9%) een extra DKTP-Hib-HepB vaccin tijdens vaccinatiemoment 1 (6-9 weken). Deze extra vaccinatie is geïndiceerd bij vroeggeboorte, indien moeder geen (geldige) maternale kinkhoestvaccin heeft gehad of wanneer een moeder een verstoorde immuniteit heeft of het kind te vroeg geboren is (17). We zien logischerwijs dan ook dat bij deze kinderen de moeder significant vaker geen kinkhoestvaccin ontvangen heeft tijdens de zwangerschap. Ook waren deze kinderen vaker prematuur, op een latere leeftijd gevaccineerd en vaker het enige kind in het gezin. Daarnaast hadden deze kinderen een lager geboortegewicht, ook wanneer gekeken werd naar het geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (tabel 1).

Van de 6.211 kinderen met complete data voor het eerste vaccinatiemoment (6-9 weken) is voor 5.353 kinderen (89%) die ook het tweede vaccinatiemoment (3 maanden) volgens het RVP hebben ontvangen, complete data beschikbaar. Voor 4.268 kinderen (69%) die ook het derde vaccinatiemoment (5 maanden) volgens het RVP hebben ontvangen, is er informatie beschikbaar over alle drie de vaccinatiemomenten. De karakteristieken van kinderen over de verschillende rondes zijn redelijk vergelijkbaar. Echter, kinderen waarvan data beschikbaar is voor alle rondes zijn vaker het enige kind in het gezin, hebben vaker hoogopgeleide ouders en hebben minder vaak een DKTP-vaccin ontvangen tijdens het eerste vaccinatiemoment dan kinderen welke niet deelnamen aan alle drie de rondes (tabel 2).

Tabel 1. Karakteristieken deelnemers vaccinatiemoment 1 (6-9 weken)

	Rotavirusvaccin N = 5.669	Rotavirusvaccin plus extra DKTP-Hib-HepB N = 542	Totaal N = 6.211
Moeder maternale kinkhoestvaccin	3.589 (63,3%)	220 (40,6%)	3.809 (61,3%)
Andere vaccinaties, buiten het RVP	29 (0,5%)	21 (3,9%)	65 (1,0%)
Hepatitis B	11 (0,2%)	12 (2,2%)	23 (0,4%)
BCG	23 (0,4%)	10 (1,8%)	33 (0,5%)
Anders	4 (0,1%)	11 (2,1%)	15 (0,3%)
Zwangerschapsduur (weken)	39+4 (SD: 1+3)	37+3 (SD: 2+4)	39+3 (SD: 1+4)
Prematuur	33 (0,6%)	215 (39,7%)	248 (3,8%)
Geboortegewicht (gram)	3.560 (SD: 459)	2.963 (SD: 646)	3.508 (SD: 507)
SGA	315 (5,6%)	112 (20,7%)	427 (6,9%)
LGA	799 (14,1%)	63 (11,6%)	862 (13,9%)
Geslacht			
Jongen	2.911 (51,3%)	286 (52,8%)	3.197 (51,5%)
Meisje	2.758 (48,7%)	255 (47%)	3.013 (48,5%)
Leeftijd vaccinatie (weken)	7+6 (SD: 1+0)	8+4 (SD: 1+6)	7+6 (SD: 1+1)
Medische aandoening*	757 (13%)	165 (30%)	922 (15%)
Epilepsie	5 (0,1%)	0 (0,0%)	5 (0,1%)
Koemelkallergie	45 (0,8%)	7 (1,3%)	52 (0,8%)
Eczeem	5 (0,1%)	1 (0,2%)	6 (0,1%)
Anders	725 (13,0%)	163 (30,0%)	888 (14,0%)
Gebruik medicijn	144 (3,0%)	42 (8,0%)	186 (3,0%)
Seizoen geboorte			
Nov-april	2.267 (40,0%)	227 (41,9%)	2.494 (40,2%)
Mei-okt	3.402 (60,0%)	315 (58,1%)	3.717 (59,8%)
Seizoen vaccinatie			
Nov-april	2.109 (37,2%)	186 (34,3%)	2.295 (37,0%)
Mei-okt	3.560 (62,8%)	356 (65,7%)	3.916 (63,0%)
Opleidingsniveau Ouder			
Hoog	4.860 (85,7%)	428 (79%)	5.288 (85,1%)
Gemiddeld	740 (13,1%)	100 (18,5%)	840 (13,5%)
Laag	55 (1,0%)	14 (2,6%)	69 (1,1%)
Aantal kinderen in gezin **			
1	2.958 (52,2%)	310 (57,2%)	3.268 (52,6%)
2-3	2.623 (46,3%)	213 (39,3%)	2.836 (45,7%)
>4	85 (1,5%)	19 (3,5%)	104 (1,7%)
Mate van stedelijkheid			
Zeer hoog	1.162 (20,5%)	112 (20,7%)	1.274 (20,5%)
Hoog	1.445 (25,5%)	126 (23,2%)	1.571 (25,3%)
Gemiddeld	981 (17,3%)	99 (18,3%)	1.080 (17,4%)
Laag	1.017 (17,9%)	90 (16,6%)	1.107 (17,8%)
Zeer laag	770 (13,6%)	74 (13,7%)	844 (13,6%)

* In de vragenlijst is expliciet gevraagd naar epilepsie, koemelkallergie of - intolerantie en eczeem. Overige aandoeningen zijn genoemd in een open tekstveld

** inclusief kind vragenlijst

Tabel 2. Karakteristieken van de deelnemers, voor de verschillende vaccinatiemomenten

	Vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) N = 6.211	Vaccinatiemoment 2 (3 maanden) N = 5.353	Vaccinatiemoment 3 (5 maanden) N = 4.268
Extra DKTP-Hib-HepB	542 (9,0%)	429 (8,0%)	314 (7,4%)
Moeder maternale kinkhoestvaccin	3.809 (61,3%)	3.293 (61,5%)	2.632 (61,7%)
Andere vaccinaties, buiten het RVP	65 (1,0%)	44 (0,8%)	38 (0,8%)
Hepatitis B	23 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
BCG	33 (0,5%)	37 (0,6%)	32 (0,7%)
Anders	15 (0,3%)	7 (0,1%)	6 (0,2%)
Zwangerschapsduur (weken)	39+3 (SD: 1+4)	39+3 (SD: 1+4)	39+3 (SD: 1+4)
Prematuur	248 (3,8%)	216 (4,0%)	161 (3,8%)
Geboortegewicht (gram)	3.508 (SD: 507)	3.509 (SD: 507)	3.508 (SD: 500)
SGA	427 (6,9%)	367 (6,9%)	302 (7,1%)
LGA	862 (13,9%)	89 (1,7%)	67 (1,6%)
Geslacht			
Jongen	3.197 (51,5%)	2.742 (51,2%)	2.180 (51,1%)
Meisje	3.013 (48,5%)	2.610 (48,8%)	2.088 (48,9%)
Leeftijd vaccinatie (weken)	7+6 (SD: 1+1)	13+1 (SD: 0+6)	22+4 (SD: 1+2)
Medische aandoening*	922 (15%)	791 (15%)	634 (15%)
Epilepsie	5 (0,1%)	5 (0,1%)	3 (0,1%)
Koemelkallergie	52 (0,8%)	40 (0,7%)	28 (0,7%)
Eczeem	6 (0,1%)	5 (0,1%)	3 (0,1%)
Anders	888 (14,0%)	764 (14,0%)	616 (14,0%)
Gebruik medicijn	186 (3,0%)	170 (3,0%)	235 (6,0%)
Seizoen geboorte			
Nov-april	2.494 (40,2%)	2.139 (40,0%)	1.701 (39,9%)
Mei-okt	3.717 (59,8%)	3.214 (60,0%)	2.567 (60,1%)
Seizoen vaccinatie			
Nov-april	2.295 (37,0%)	2.099 (39,2%)	1.842 (43,2%)
Mei-okt	3.916 (63,0%)	3.254 (60,8%)	2.426 (56,8%)
Opleidingsniveau Ouder			
Hoog	5.288 (85,1%)	4.598 (85,9%)	3.724 (87,3%)
Gemiddeld	840 (13,5%)	692 (12,9%)	503 (11,8%)
Laag	69 (1,1%)	51 (1,0%)	32 (0,7%)
Aantal kinderen in gezin **			
1	3.268 (52,6%)	2.848 (53,2%)	2.295 (53,8%)
2-3	2.836 (45,7%)	2.417 (45,2%)	1.909 (44,7%)
>4	104 (1,7%)	85 (1,6%)	61 (1,4%)
Mate van stedelijkheid			
Zeer hoog	1.274 (20,5%)	1.085 (20,3%)	858 (20,1%)
Hoog	1.571 (25,3%)	1.373 (25,6%)	1.118 (26,2%)
Gemiddeld	1.080 (17,4%)	939 (17,5%)	751 (17,6%)
Laag	1.107 (17,8%)	946 (17,7%)	749 (17,5%)
Zeer laag	844 (13,6%)	722 (13,5%)	581 (13,6%)

* In de vragenlijst is expliciet gevraagd naar epilepsie, koemelkallergie of - intolerantie en eczeem, Overige aandoeningen zijn genoemd in een open tekstveld

** inclusief kind vragenlijst

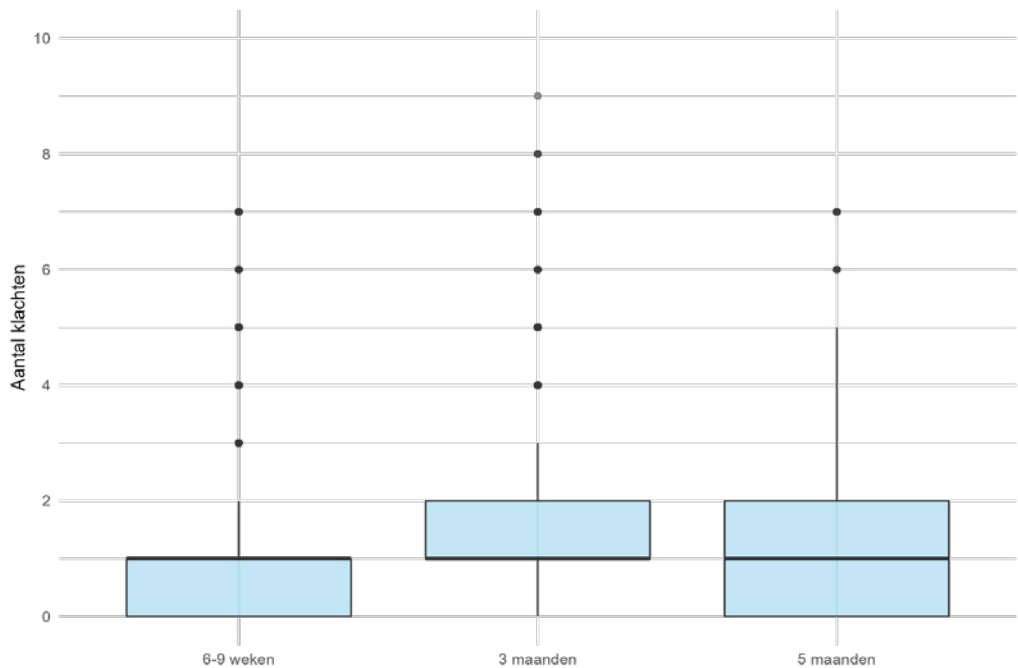
Klachten na vaccinatie

Na vaccinatiemoment 1 en 3, werd voor ruim de helft van de deelnemende kinderen minimaal één klacht gerapporteerd. Na vaccinatiemoment 2 was dit met bijna 80% een stuk hoger (tabel 3). Ook het gemiddelde aantal gerapporteerde klachten ligt na vaccinatiemoment 2 iets hoger dan bij vaccinatiemoment 1 en 3 (figuur 5). Na vaccinatiemoment 1 waren er 26 kinderen (0,4%) met klacht(en) die voldoen aan de CIOMS-criteria. Dit is grotendeels te verklaren doordat tijdens het 2e vaccinatiemoment een combinatie van verschillende soorten vaccinaties wordt toegediend.

Tabel 3. Aantal gerapporteerde klachten per vaccinatiemoment

	Vaccinatiemoment 1, rotavirusvaccin (6-9 weken) N = 5.669	Vaccinatiemoment 1, Rota + DKTP-Hib-HepB (6-9 weken) N = 542	Vaccinatiemoment 2 (3 maanden) N = 5.353	Vaccinatiemoment 3 (5 maanden) N = 4.268
Deelnemers met ≥1 klacht na vaccinatie	3.103 (54,7%)	373 (68,8%)	4.204 (78,5%)	2.675 (62,7%)
Gemiddeld aantal klachten bij ≥1 klacht	1,65 (IQR: 1-2)	2,07 (IQR: 1-3)	1,92 (IQR: 1-2)	1,63 (IQR: 1-2)
Totaal aantal gemelde klachten	5.127	771	8.090	4.359
Klachten die voldoen aan CIOMS criteria*	35, bij 23 kinderen	3, bij 3 kinderen	25, bij 14 kinderen	11, bij 8 kinderen

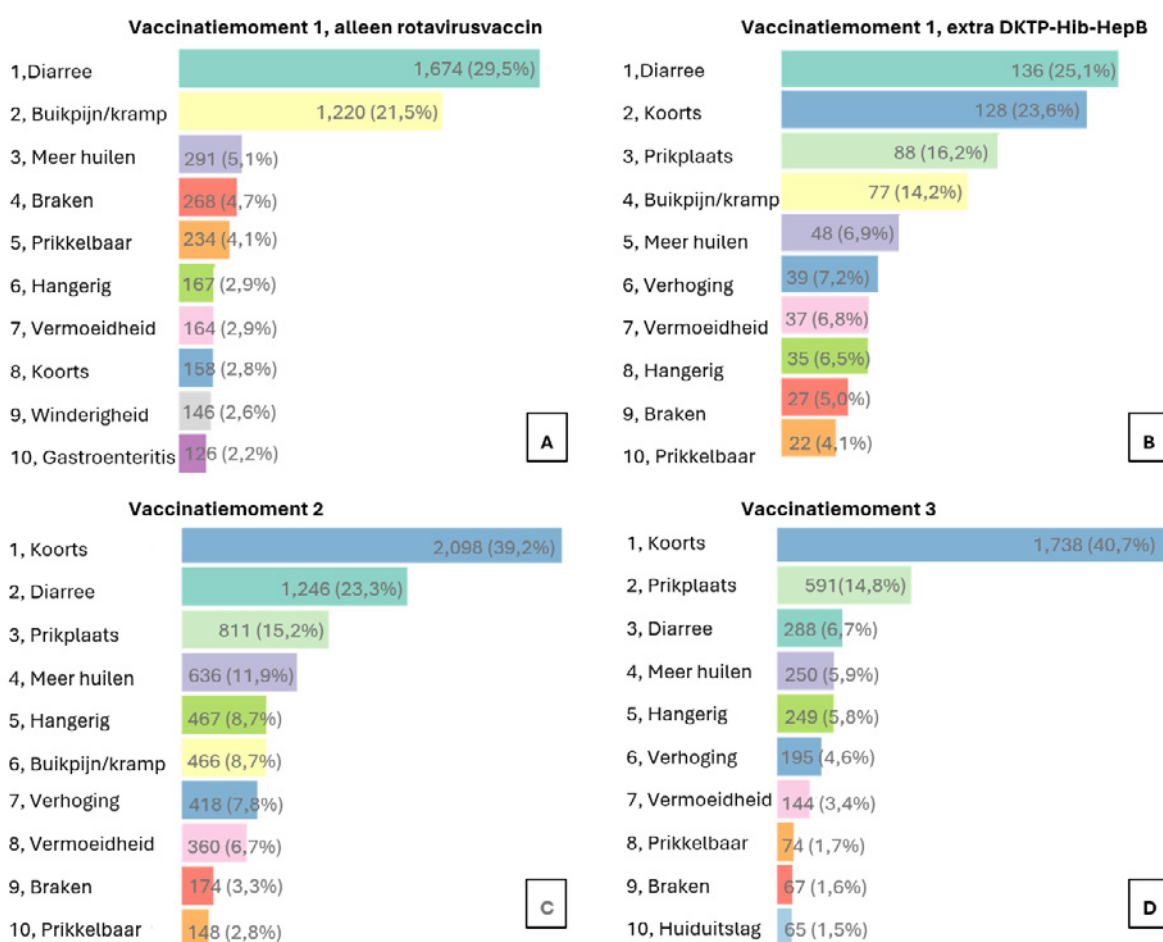
* Dit zijn klachten welke als ernstig worden gemarkeerd volgens internationale criteria. Het gaat hierbij om klachten die leiden tot overlijden of invaliditeit, levensbedreigend zijn, resulteren in ziekenhuisopname of verlenging van een bestaande ziekenhuisopname. Zie het kopje Ernstig verlopende klachten voor een verdere beschrijving van deze klachten.



Figuur 5. Overzicht van het aantal klachten dat deelnemers hebben gerapporteerd na elk van de vaccinatiemomenten in deze studie

Meest voorkomende klachten per ronde

De klachten die als klinisch relevant zijn aangemerkt na een rotavirusvaccin omvatten diarree, braken, gastro-enteritis (combinatie van braken en diarree), buikpijn of buikkrampen, koorts, darminvaginatie, en bloederige ontlasting. De meeste klachten die in het cohort werden gerapporteerd zijn volgens verwachting en worden beschreven in de bijsluiters van Rotarix® [18]. Na de eerste rotavirusvaccinatie op een leeftijd van 6–9 weken werden vooral diarree en buikpijn of buikkrampen frequent gerapporteerd, respectievelijk door 1.810 (29%) en 1.297 (21%) kinderen. Ook braken (n = 295; 5%), koorts (n = 286; 5%), prikkelbaarheid (n = 256; 4%), gastro-enteritis (n = 138; 2%) en constipatie (n=132; 2%) worden regelmatig gerapporteerd. Bloederige ontlasting (n=7; <0,1%) heel weinig en darminvaginatie geen enkele keer (figuur 6; bijlage tabel 1). Koorts na het eerste vaccinatiemoment is wel opvallend. Bij 158 kinderen (3%) die alleen het rotavirusvaccin hebben ontvangen, is koorts gemeld. Koorts staat niet vermeld als bijwerking in de bijsluiters van Rotarix [18].



Figuur 6. Overzicht van de meest voorkomende klachten na elk prikmoment

Top 10 klachten na A) vaccinatiemoment 1 (6-9 weken), waarbij alleen het rotavirusvaccin is toegediend (n=5.669), B) vaccinatiemoment 1 (6-9 weken), waarbij naast het rotavirusvaccin ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin is toegediend (n=542), C) vaccinatiemoment 2 (3 maanden), waarbij het rotavirus-, DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin zijn toegediend (n=5.353), D) vaccinatiemoment 3 (5 maanden), waarbij DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin zijn toegediend (n=4.268)

Na de tweede rotavirusvaccinatie (3 maanden), waarbij ook het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin werden toegediend, werd diarree nog steeds relatief vaak genoemd (23%), terwijl buikpijn of buikkrampen aanzienlijk minder vaak voorkwamen (n = 466; 9%). Bij dit vaccinatiemoment werden daarnaast ook koorts (n = 2.098; 39%) en een reactie op de prikplaats (n = 811; 15%) vaak gerapporteerd. Dit komt overeen met de bekende bijwerkingen van de DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccinaties. Een vergelijkbaar patroon werd gezien tijdens het derde vaccinatiemoment (5 maanden), waarbij opnieuw het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin werden toegediend (maar niet het rotavirusvaccin). Ook hier kwamen koorts (n = 1.738; 41%) en prikplaatsreacties (n = 591; 14%) het meest voor.

Beloop van de klachten na vaccinatie

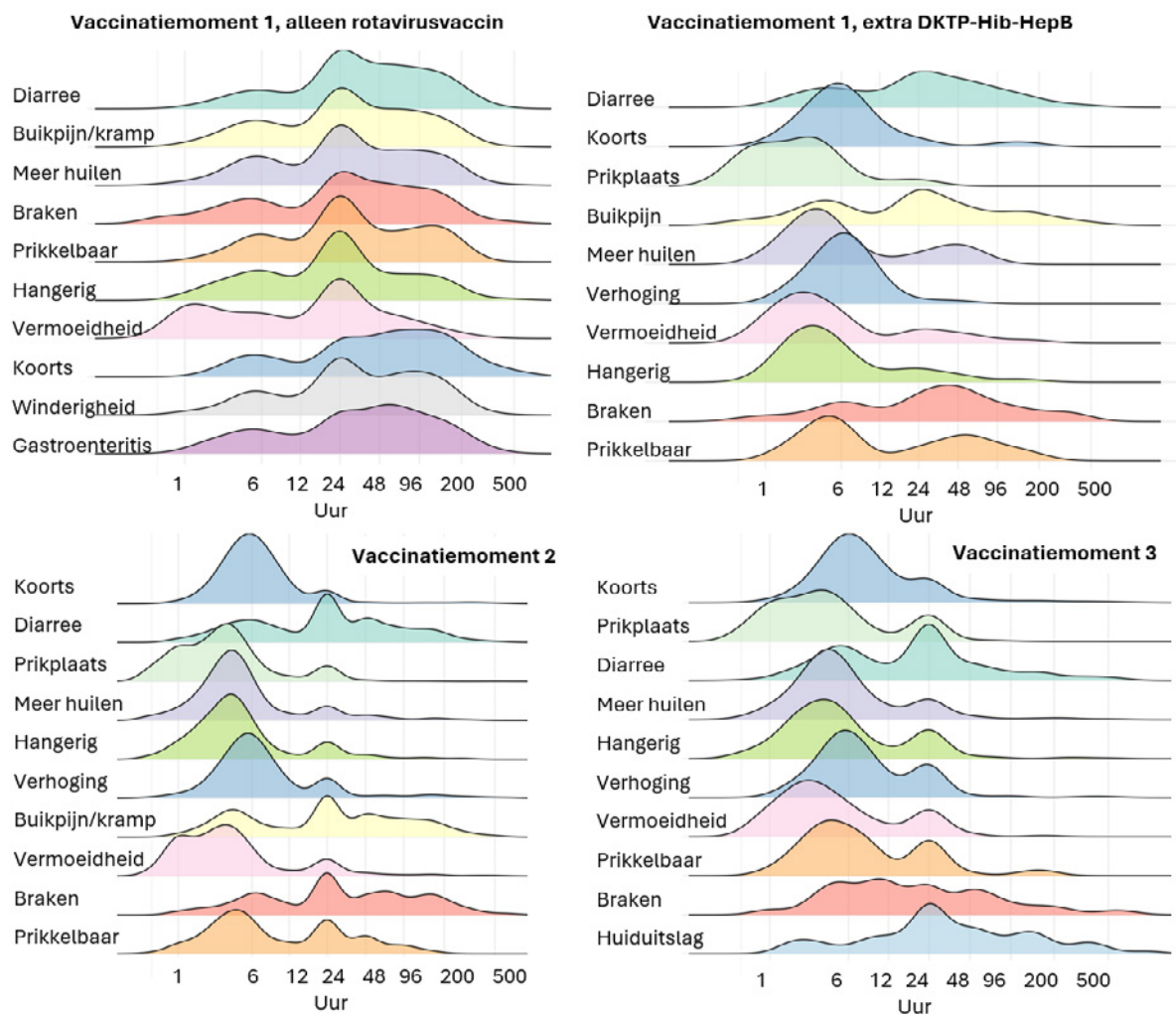
Latentietijd

Voor de groep die bij vaccinatiemoment 1 alleen het rotavirusvaccin heeft gekregen zien we dat de meeste klachten optreden 20-72 uur na vaccinatie, met een mediaan van 24 uur (tabel 4). Wanneer het rotavirusvaccin wordt gegeven in combinatie met een ander vaccin ligt de latentietijd een stuk lager voor de groep die een extra DKTP-Hib-HepB vaccin heeft gekregen tijdens vaccinatiemoment 1. Bij vaccinatiemoment 2 en 3 ontstaan vrijwel alle klachten binnen 24 uur na vaccinatie. Dit is in lijn met verwachting, aangezien bij levend verzwakte vaccins zoals het rotavirusvaccin bijwerkingen over het algemeen later optreden dan bij geïnactiveerde vaccins, zoals DKTP-Hib-HepB en pneumokokken [19]. Er is ook apart gekeken naar meest gerapporteerde klachten (figuur 7).

Wanneer alleen het rotavirusvaccin is toegediend is voor vrijwel alle klachten een eerste kleine piek te zien rond 6 uur na vaccinatie, en een grotere piek na 24-96 uur. Wanneer het rotavirusvaccin is gecombineerd met een ander vaccin is te zien dat de piek voor vrijwel alle klachten ongeveer 6 uur na vaccinatie zit. Voor diarree, buikpijn, braken en prikkelbaarheid is echter ook hier juist een latere piek rond 24-48 uur. Er zijn bij elk vaccinatiemoment gevallen waarbij de gerapporteerde klacht 28 dagen of langer na vaccinatie begon. Dit gaat echter om een heel klein aantal (<0,1%) uiteenlopende klachten.

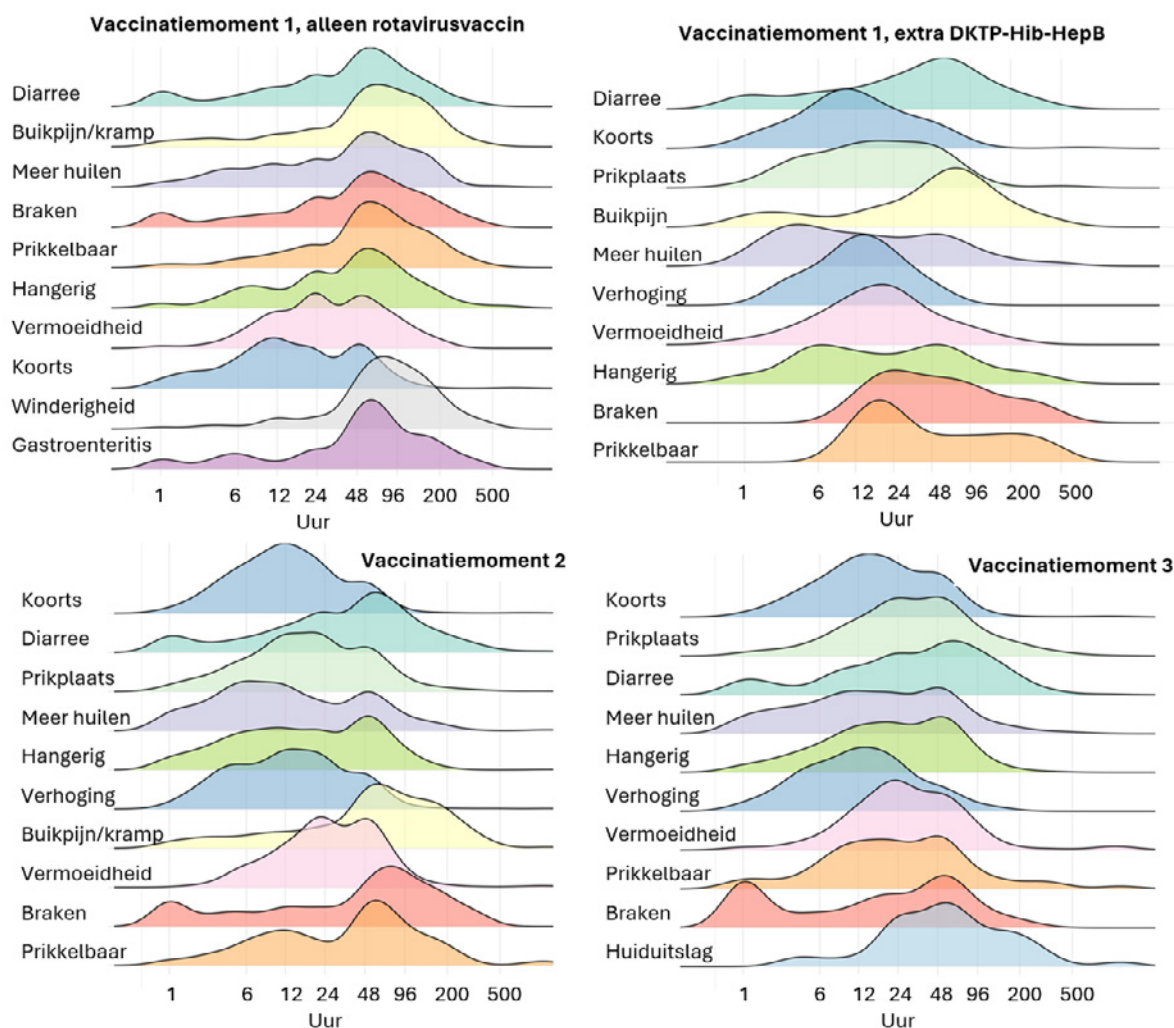
Tabel 4. Overzicht van latentietijd en hersteltijd van de gerapporteerde klachten per vaccinatiemoment.

	Vaccinatie-moment 1 (6-9 weken)		Vaccinatie-moment 2 (3 maanden)	Vaccinatie-moment 3 (5 maanden)
	rotavirusvaccin (n=5.669)	Rota + extra DKTP- Hib-HepB (n=542)	DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin N = 5.353	DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin N = 4.268
Latentietijd (uur)				
Min	0 uur	0 uur	0 uur	0 uur
Max	672 uur	504 uur	672 uur	672 uur
Missing	104 (2%)	13 (2%)	156 (2%)	56 (1%)
Gemiddeld (SD)	59 uur (70 uur)	28 uur (60 uur)	25 uur (57 uur)	21 uur (59 uur)
Mediaan (IQR)	24 uur (20-72 uur)	6 uur (3-24 uur)	6 uur (3-24 uur)	6 uur (3-19 uur)
Hersteltijd (uur)				
Min	1 uur	1 uur	1 uur	1 uur
Max	672 uur	720 uur	576 uur	720 uur
Missing	867 (17%)	144 (18%)	945 (11%)	429 (9%)
Gemiddeld (SD)	74 uur (74 uur)	49 uur (77 uur)	38 uur (54 uur)	40 uur (58 uur)
Mediaan (IQR)	48 uur (24-96 uur)	24 uur (8-48 uur)	20 uur (8-48 uur)	24 uur (12-48 uur)



Figuur 7. Ridgelineplot van de latentietijd van de 10 meest voorkomende klachten na elk prikmoment

Bij vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) krijgen kinderen het rotavirusvaccin ($n = 5.669$). In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij vroeggeboorte, krijgen kinderen dan ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin ($n=542$). Bij vaccinatiemoment 2 (3 maanden) krijgen kinderen het rotavirus-, DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin ($n=5.353$). Bij vaccinatiemoment 3 (5 maanden) krijgen kinderen het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin ($n=4.268$).



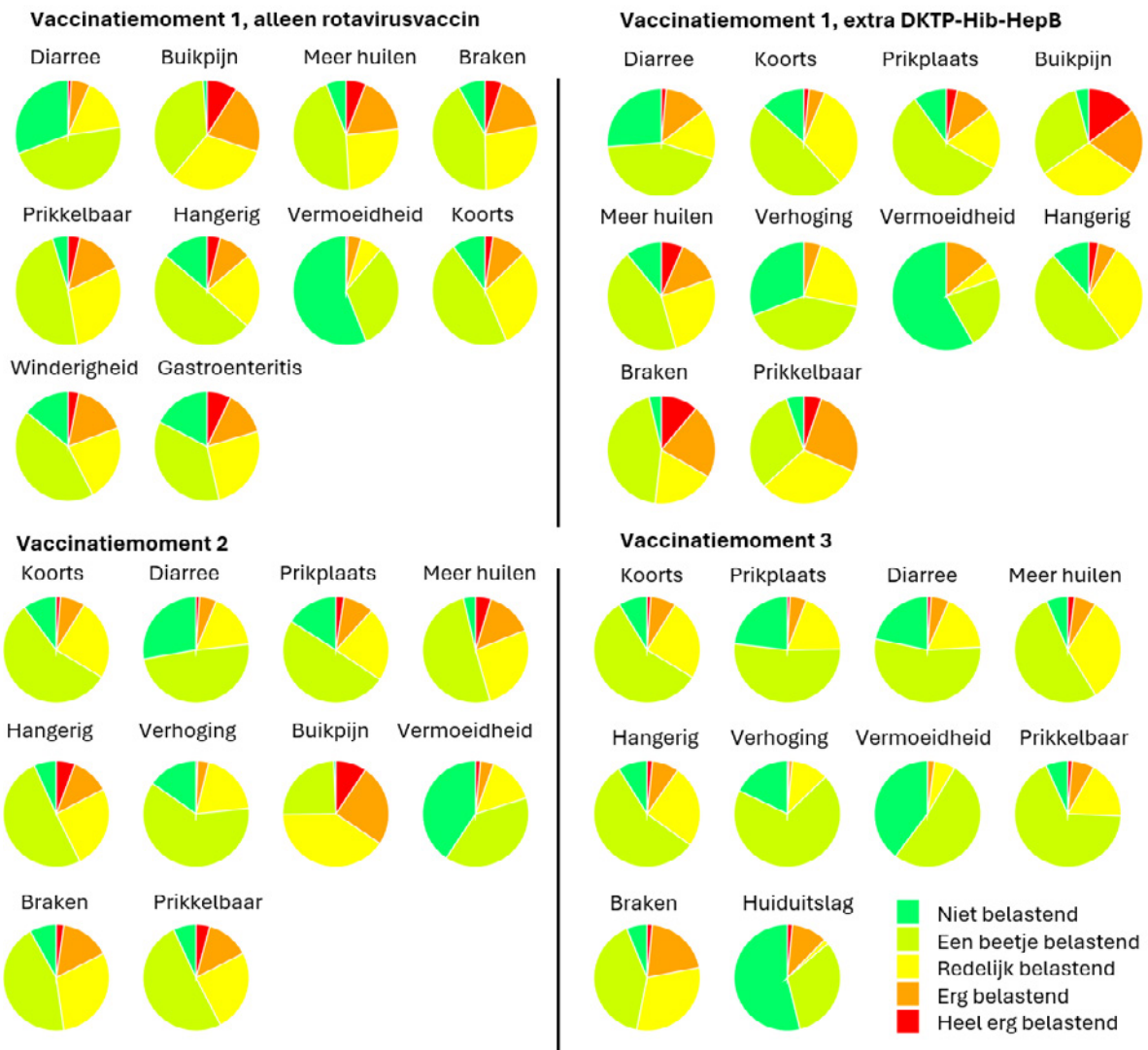
Figuur 8. Ridgelineplot van de hersteltijd van de 10 meest voorkomende klachten na elk prikmoment.

Bij vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) krijgen kinderen het rotavirusvaccin ($n = 5.669$). In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij vroeggeboorte, krijgen kinderen dan ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin ($n=542$). Bij vaccinatiemoment 2 (3 maanden) krijgen kinderen het rotavirus-, DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin ($n=5.353$). Bij vaccinatiemoment 3 (5 maanden) krijgen kinderen het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin ($n=4.268$).

Hersteltijd

Wanneer alleen het rotavirusvaccin was toegediend herstelden de meeste klachten binnen 2-3 dagen, met een mediaan van 48 uur (tabel 4). Dit is langer dan wanneer het rotavirusvaccin werd gecombineerd met andere vaccinaties. Aangezien het rotavirusvaccin een levend verzwakt vaccin is, verwacht je na toediening van de tweede dosis ook minder (heftige) klachten voor de groep die een extra DKTP-Hib-HepB vaccin heeft gekregen tijdens vaccinatiemoment 1. Bij vaccinatiemoment 2 en 3 herstelden vrijwel alle klachten binnen 24 uur na vaccinatie.

Er is ook apart gekeken naar meest gerapporteerde klachten (figuur 8). Wanneer alleen het rotavirusvaccin is toegediend herstelde vrijwel alle klachten in 48-96 uur. Koorts en vermoeidheid hielden over het algemeen wat minder lang aan. Wanneer het rotavirusvaccin was gecombineerd met een ander vaccin herstelde vrijwel alle klachten binnen 24 uur. Herstel van diarree, buikpijn en braken duurde over het algemeen langer, met een gerapporteerde hersteltijd van 48-96 uur. Opvallend bij vaccinatiemoment 3 is dat huiduitslag langer aanhield dan de andere klachten.



Figuur 9. Cirkeldiagram van de mate van de ervaren belasting in 5-punts schaal voor de top 10 meest voorkomende klachten per vaccinatiemoment.

Bij vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) krijgen kinderen het rotavirusvaccin (n = 5.669). In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij vroeggeboorte, krijgen kinderen dan ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin (n=542). Bij vaccinatiemoment 2 (3 maanden) krijgen kinderen het rotavirus-, DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin (n=5.353). Bij vaccinatiemoment 3 (5 maanden) krijgen kinderen het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin (n=4.268).

Belasting

Voor alle prikmomenten geldt dat de meeste klachten grotendeels als niet of een beetje belastend worden ervaren (figuur 9). Opvallend is dat buikpijn/krampt daarentegen door een deel van de ouders wel als belastend wordt ervaren. Bij alle vaccinatiemomenten rapporteert ongeveer 30% deze klacht zelfs als (heel) erg belastend. Met name bij de groep kinderen welke bij het eerste rotavirusvaccin ook een extra DKTP-Hib-HepB vaccin krijgen zijn er relatief veel kinderen waarbij de buikpijn/krampt als heel erg belastend is gerapporteerd. Ook braken, meer huilen en prikkelbaarheid worden door bijna de helft van de ouders als belastend gerapporteerd, met name voor vaccinatiemoment 1 en 2. Bij vaccinatiemoment 3 werden deze klachten grotendeels als niet of een beetje belastend ervaren.

Buikpijn

Buikpijn is een bekende bijwerking van het rotavirusvaccin [18]. Het wordt vaak gerapporteerd, met name na het eerste vaccinatiemoment (22%) en het tweede vaccinatiemoment (9%). Na het derde vaccinatiemoment wordt het veel minder gerapporteerd (0,4%). Hetgeen ook logisch is, omdat dan geen rotavirusvaccin wordt toegediend. Buikpijn ontstaat ongeveer 24 uur na vaccinatie en duurt ongeveer 1 tot 5 dagen. De ervaren belasting van deze klacht is hoog in vergelijking met andere gerapporteerde klachten. Opvallend is dat de ervaren belasting na het tweede vaccinatiemoment hoger is dan na het eerste vaccinatiemoment. Bij vaccinatiemoment 1 gaf 30% (n=385) aan de klachten als erg belastend of heel erg belastend te ervaren, bij vaccinatiemoment 2 was dit ruim 34% (n=177). Voor koliekpijn bij kinderen van 0 tot 4 jaar heeft het NIVEL aan de hand van huisartsconsulten incidenties bijgehouden sinds het jaar 2019. Dit geeft een goed beeld van de achtergrondincidentie van buikpijn/koliekpijn bij zuigelingen. De incidentie bedraagt 3.5 – 4.8 per 1000 inwoners per jaar [20].

Veel ouders maken gebruik van het extra tekstveld in het vragenformulier en geven hier in eigen bewoording aan wat de klacht voor hen (heel) erg belastend maakt. Zij hebben de indruk dat hun kind pijn heeft en vermelden ontroostbaar huilen en krijsen, slecht slapen en soms minder drinken. De intensiteit en duur van de klachten wordt soms als extreem ervaren. Ouders geven aan dat de periode waarin dit vaccin gegeven wordt ongelukkig is; de “normale” krampjes zijn op deze leeftijd aan het afnemen en er is een beter evenwicht bereikt, wat door het vaccin weer ontregeld wordt.

Buikpijn kan een aanwijzing zijn voor aanwezigheid van een darminvaginatie. Meestal treedt de pijn dan aanvalsgewijs op en gaat het gepaard met andere klachten zoals braken of bloederige ontlasting [5].

Verdenking darminvaginatie

Binnen de groep kinderen die het rotavirusvaccin kregen werden geen darminvaginaties gerapporteerd. Wel waren er 5 kinderen met verdenking darminvaginatie na het eerste vaccinatiemoment en 4 kinderen na het tweede vaccinatiemoment. Van deze 9 kinderen hadden er 2 bloederige ontlasting, 3 koorts en allemaal hadden ze buikpijnaanvallen. De gemiddelde latentietijd bedroeg ongeveer 2 dagen. De duur van de klachten liep uiteen van enkele uren tot 10 dagen.

Gastro-enteritis

Gastro-enteritis staat niet in de officiële bijsluiter van het rotavirusvaccin [18]. Het werd echter wel regelmatig gerapporteerd in ons cohort. In totaal werd gastro-enteritis 232 keer gerapporteerd en staat het in de top 10 van klachten na het eerste vaccinatiemoment. Bij het vaccinatiemoment met een leeftijd van 5 maanden waren 21 kinderen met gastro-enteritis, zij hadden geen rotavirusvaccin gekregen. De overige 211 kinderen waren 1 tot 3 maanden oud en hadden alleen het rotavirusvaccin gekregen (n=126) of een combinatie van het rotavirusvaccin met het DKTP-Hib-HepB vaccin en/of pneumokokkenvaccin (n=85). Van de 232 kinderen is bij 196 rapportages aangegeven dat ze zijn hersteld van gastro-enteritis. Voor de overige kinderen geldt dat deze gegevens niet bekend zijn. De gemiddelde duur van de klachten bedroeg ongeveer 3 dagen met een latentietijd van 1 tot 2 dagen. De ervaren belasting van deze klacht was over het algemeen laag. Er zijn geen rapportages gedefinieerd als ernstig ontvangen in deze categorie.

Wel gaven 28 ouders aan de klacht te hebben besproken met een zorgverlener, waarbij 3 kinderen een medicijn hebben gekregen tegen de klachten.

Koorts

Koorts is geen bekende bijwerking van het rotavirusvaccin [18]. Echter, in de groep kinderen die alleen het rotavirusvaccin kreeg toegediend bij vaccinatiemoment 1 werd bij bijna 3% (n=158) van de kinderen koorts gerapporteerd, waarvan bij de helft van deze kinderen (n=79) contact werd opgenomen met een zorgverlener. Voor de meeste kinderen (n=46) is de klacht alleen besproken en paracetamol aanbevolen, bij 3 kinderen is ook een antibioticum voorgeschreven. Er zijn 30 kinderen (20%) opgenomen in het ziekenhuis vanwege koorts zonder focus, meestal bij een leeftijd jonger dan 3 maanden. Er zijn meerdere placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd naar koorts en Rotarix® die vergelijkbare uitkomsten lieten zien tussen zowel het vaccin en placebo [21]. Koorts is om die reden niet opgenomen als bijwerking in de bijsluiter. Ook voor koorts zijn huisartsendata bekend voor de groep kinderen van 0 tot 4 jaar. De incidentie bedraagt hier 190 – 284 per 1000 inwoners per jaar [20].

Wanneer het rotavirusvaccin gecombineerd wordt met een ander vaccin binnen het RVP werd koorts veel vaker gerapporteerd. Dit is volgens verwachting, aangezien koorts een veel voorkomende en bekende bijwerking is van het DKTP-Hib-HepB vaccin en pneumokokkenvaccin. Voor de kinderen waarbij tijdens vaccinatiemoment 1 het rotavirusvaccin gecombineerd werd met een extra DKTP-Hib-HepB vaccin meldde 24% koorts (n=128). Hiervan werd voor 22 (20%) contact opgezocht met een zorgverlener, waarvan 1 kind kortdurend is opgenomen in het ziekenhuis vanwege de koorts. Bij vaccinatiemoment 2, waarbij het rotavirusvaccin werd gecombineerd met zowel het DKTP-Hib-HepB vaccin als het pneumokokkenvaccin, rapporteerde 39% (n=2.098) koorts. Hierbij werd echter maar voor 4% van de kinderen met koorts (n=80) contact opgenomen met een zorgverlener, waarbij er 4 kinderen kortdurend zijn opgenomen in het ziekenhuis vanwege de koorts. Deze aantallen zijn vergelijkbaar met vaccinatiemoment 3, waarbij DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin werden toegediend, zonder het rotavirusvaccin. Hierbij rapporteerde 41% (n=1.738) koorts en werd voor 69 van deze kinderen contact opgenomen met een zorgverlener.

We zien opvallende verschillen in latentietijd en hersteltijd van koorts voor kinderen die alleen het rotavirusvaccin hebben gehad, ten opzichte van kinderen waarbij het rotavirusvaccin was gecombineerd met een of meer andere vaccins. Wanneer er koorts optreedt na vaccinatie met alleen het rotavirusvaccin zien we een mediane latentietijd van 48 uur (IQR: 24-120 uur) en een mediane hersteltijd van 24 uur (IQR: 12-48 uur). Wanneer koorts optreedt na rotavirusvaccin in combinatie met een ander vaccin zien we een mediane latentietijd van 6 uur (IQR: 4-8 uur) en een mediane hersteltijd van 12 uur (IQR: 8-24 uur). De langere latentietijd sluit aan bij het mechanisme van een levend verzwakt vaccin zoals het rotavirusvaccin, waarbij eerst virusreproductie nodig is voordat systemische bijwerkingen ontstaan [22]. In alle gevallen, zowel na alleen rotavirusvaccin als na een rotavirusvaccin gecombineerd met andere vaccins, zagen we dat de koorts vrijwel altijd binnen 48 uur weer was hersteld (figuur 8). Ook werd over het algemeen de koorts niet als erg belastend ervaren (figuur 9).

Ernstig verlopende klachten

Er zijn in totaal 50 kinderen gemeld met klachten die geduid worden als ernstig volgens de criteria van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS [8]). Hiervan werden 49 kinderen opgenomen in het ziekenhuis. Bij 1 kind was het criterium 'overige ernstige klacht'.

Bij 30 kinderen was de reden voor opname in het ziekenhuis koorts. Hiervan hadden 18 kinderen een leeftijd van 6-9 weken en voorafgaand aan de opname alleen het eerste rotavirusvaccin gekregen. Bij ongeveer de helft van deze groep was er eveneens sprake van maagdarmklachten zoals buikpijn, diarree of dreigende dehydratie. Er was 1 kind met simultane toediening van het rotavirusvaccin en het DKTP-Hib-HepB vaccin op de leeftijd van 6-9 weken. Aangezien koorts op deze leeftijd een indicator kan zijn van ernstige ziekte, is in de richtlijnen voor huisartsen en kinderartsen opgenomen dat kinderen jonger dan 3 maanden moeten worden beoordeeld door een arts en/of worden doorverwezen naar de 2^e lijn [23]. Verder werden nog 7 kinderen opgenomen met koorts bij een leeftijd van ongeveer 3 maanden. Deze kinderen hadden het tweede rotavirusvaccin, het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin gekregen. Ook bij deze groep kinderen had ongeveer de helft eveneens maagdarmklachten. Nog 3 kinderen werden met koorts opgenomen na toediening van het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin op de leeftijd van 5 maanden. Er werd geen duidelijke oorzaak vermeld van de koorts.

Bij 11 kinderen was de reden voor opname in het ziekenhuis een (luchtweg)infectie. Hierbij ging het in 7 gevallen om een (RSV) bronchiolitis, in 2 gevallen om een enterovirusinfectie en verder een bovenste luchtweginfectie en een influenza B infectie. De latentietijden bij deze rapportages waren erg uiteenlopend van direct na vaccinatie tot 5 weken.

Vanwege maagdarmklachten werden 4 kinderen in het ziekenhuis opgenomen. Buikpijn stond als klacht op de voorgrond, in combinatie met diarree of constipatie. Deze kinderen hadden een leeftijd van 2-3 maanden. De latentietijd van de klachten was 1-2 dagen. Verder zijn er 2 kinderen opgenomen, beide 3 maanden oud, na een convulsie al dan niet met koorts. Een koortsconvulsie op een leeftijd jonger dan 6 maanden is atypisch en vaak een reden om een kind nader te onderzoeken.

Vier kinderen hadden andere ernstige klachten. Een kind ontwikkelde een anemie en diepe neutropenie na toediening van het eerste rotavirusvaccin, een onderliggende oorzaak hiervoor wordt niet genoemd. Bij een kind met een leeftijd van ongeveer 5 maanden werd na vaccinatie met het DKTP-Hib-HepB vaccin en pneumokokkenvaccin een geïnfecteerde mediane halscyste gediagnosticeerd waarna opname volgde voor operatieve behandeling. Er was 1 rapportage van de ziekte van Kawasaki bij een kind van 3 maanden, ontstaan 8 dagen na vaccinatie met het rotavirusvaccin, het DKTP-Hib-HepB vaccin en het pneumokokkenvaccin. Dit kind is opgenomen in het ziekenhuis voor behandeling met onder andere immunoglobulines. Een laatste rapportage betreft een kind dat voldeed aan de CIOMS-criteria *other medically important*. Het was onduidelijk of hier sprake was van een ziekenhuisopname, maar het kind kreeg de diagnose leukemie op de leeftijd van 5 maanden, 3 weken na vaccinatie met het DKTP-Hib-HepB vaccin en pneumokokkenvaccin.

Contact met zorgverleners

Na het eerste vaccinatiemoment werd met name contact opgenomen met zorgverleners vanwege koorts, buikpijn en diarree.

1. Koorts bij 102 van 286 (36%)
2. Buikpijn bij 103 van 1.304 (8%)
3. Diarree bij 96 van 1.822 (5%)

Na vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) werd relatief het vaakst contact met een zorgverlener opgenomen bij koorts, namelijk 36%. Dit sluit aan bij de NHG-richtlijn kinderen met koorts, waarin wordt aangeraden om kinderen jonger dan 3 maanden met koorts te laten onderzoeken door een arts om ernstige infecties uit te sluiten [23]. Een deel van de kinderen ontving een extra DKTP-Hib-HepB vaccinatie. Voor deze kinderen is het moeilijk om aan te tonen door welk vaccin de koorts wordt veroorzaakt. Kinderen kunnen bovendien ook koorts ontwikkelen los van de gegeven vaccinatie(s). In totaal kregen 21 van de 102 kinderen met koorts ook een DKTP-Hib-HepB vaccinatie. Van de 81 kinderen die alleen het rotavirusvaccin kregen zijn er 11 onderzocht op de huisartsenspoedpost en kregen er 3 antibiotica toegediend. Ongeveer de helft van de groep werd behandeld met paracetamol. Enkele ouders gaven aan dat hun kind bij de koorts verkouden was en bij 2 kinderen werd een verwekker gerapporteerd (COVID-19 virus en influenza B virus). De meeste ouders vonden de koorts redelijk of een beetje belastend.

Wanneer wordt gekeken naar de ervaren belasting wanneer contact is opgenomen met een zorgverlener vanwege de buikpijn wordt dit in bijna drie kwart van deze gevallen (74 van 103) als (heel) erg belastend ervaren, hetgeen wellicht ook de hoge zorgconsumptie verklaart. Bloederige ontlasting is een zeldzame klacht die bij 7 kinderen wordt gerapporteerd na het eerste vaccinatiemoment. Bijna alle ouders (6 van de 7) zochten hiervoor medische hulp. In de meeste gevallen werd de klacht besproken, een keer werd ontlasting op kweek gezet en een keer werd een kinderarts en huisarts geconsulteerd. De ervaren belasting was hier erg uiteenlopend.

Ook na het tweede vaccinatiemoment werd medische zorg vooral ingeschakeld na koorts, buikpijn en diarree.

1. Koorts bij 80 van 2.130 (4%)
2. Buikpijn bij 31 van 472 (7%)
3. Diarree bij 28 van 1.267 (2%)

Van de kinderen met koorts werden er 30 behandeld met paracetamol. Bij 2 kinderen is aangegeven dat ze zijn onderzocht door de huisarts, maar in de meeste gevallen is afgewacht. Aangezien koorts een bekende en veel voorkomende bijwerking is van het DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccin en de kinderen bij vaccinatie een leeftijd hebben van ongeveer 3 maanden, maakt dat er een groot verschil is met het eerste vaccinatiemoment qua zorgconsumptie. De latentietijd van de koorts is na het tweede vaccinatiemoment (ongeveer 12 uur) korter dan na het eerste vaccinatiemoment (ongeveer 4 dagen). Dit wordt ook teruggezien in de algemene groep van kinderen met koorts na deze twee vaccinatiemomenten. In de meeste gevallen werd geen oorzaak voor de koorts genoemd, Enkele ouders gaven aan dat hun kind verkoudheidsklachten had en bij 1 kind werd aangegeven dat het een RS-virus besmetting had. Zoals bij het eerste vaccinatiemoment was de ervaren belasting door ouders niet hoog.

Buikpijn kwam na het tweede vaccinatiemoment minder voor dan na het eerste moment. In de meeste gevallen werd de klacht alleen besproken met een zorgverlener. Bij 3 kinderen werd paracetamol gebruikt en 1 kind kreeg een laxantium. Twee kinderen werden gezien in het ziekenhuis door een kinderarts en bij hen werd een echo van de buik gemaakt. De ervaren belasting was na het tweede vaccinatiemoment nog steeds hoog.

Van de 28 kinderen met diarree werd in de meeste gevallen de klacht besproken en niet behandeld. De ervaren belasting van diarree blijft na het tweede vaccinatiemoment relatief hoog met een derde van de ouders die het als (heel) erg belastend ervaren.

Ook na het tweede vaccinatiemoment kwam bloederige ontlasting voor bij 6 kinderen en werd in 5 gevallen medisch hulp gezocht. Dit is in lijn met het beeld bij het eerste vaccinatiemoment.

Verschillen in bijwerkingen tussen subgroepen

Er is onderzocht of geslacht, leeftijd tijdens vaccinatie, seizoen tijdens vaccinatie (zomer of winter), geboorteseizoen, zwangerschapsduur, laag geboortegewicht, een medische aandoening, aanwezigheid van andere kinderen in het gezin, mate van stedelijkheid en het opleidingsniveau van de ouder/voogd die de vragenlijst invult voorspellend zijn voor 1) of er klachten worden gerapporteerd en 2) als er klachten worden gerapporteerd, de hoeveelheid klachten. Voor vaccinatiemoment 1 zagen we in de multivariate modellen dat voor kinderen met een medische aandoening (OR: 1,29, 95%CI: 1,10 – 1,50) en kinderen die het vaccin in de winter ontvingen (OR: 1,19, 95%CI: 1,04 – 1,36) vaker ≥ 1 klacht werden gerapporteerd. Bij kinderen met een medische aandoening werden bovendien meer klachten gerapporteerd (RR: 1,09, 95%CI: 1,01-1,17). Wanneer de ouder laag opgeleid was werden juist minder vaak een klacht gerapporteerd (OR: 0,82, 95%CI: 0,70-0,97).

Bij vaccinatiemoment 2 zagen we dat opnieuw dat voor kinderen met een medische aandoening vaker ≥ 1 klacht werd gerapporteerd (OR: 1,37, 95%CI: 1,08-1,76). Voor meisjes (OR: 0,83, 95%CI: 0,71-0,96), kinderen met broer(s)/zus(sen) (OR: 0,70, 95%CI: 0,64-0,83), kinderen die jonger dan 3 maanden oud waren bij vaccinatie (OR: 0,72, 95%CI: 0,60-0,87) en wanneer de ouder laag opgeleid was (OR: 0,78, 95%CI: 0,64-0,95) werden minder vaak een klacht gerapporteerd. Bij kinderen die werden gevaccineerd in de winter werden minder vaak een klacht gerapporteerd (OR: 0,83, 95%CI: 0,71-0,97) en werden ook minder (RR: 0,93, 91%CI: 0,88-0,98) klachten gerapporteerd.

Bij vaccinatiemoment 3 kwamen vergelijkbare factoren naar voren. Opnieuw werd voor kinderen met een medische aandoening (OR: 1,33, 95%CI: 1,06-1,67) vaker ≥ 1 klacht gerapporteerd. Terwijl voor kinderen die gevaccineerd werden in de winter (OR: 0,70, 95%CI: 0,56-0,87), kinderen met broer(s)/zus(sen) (OR: 0,77, 95%CI: 0,67-0,90) en kinderen die jonger dan 5 maanden oud waren bij vaccinatie (OR: 0,65, 95%CI: 0,55-0,79) juist minder vaak een klacht werd gerapporteerd.

Er is een sterke correlatie te zien tussen de rapportage van klachten over tijd. Voor kinderen met ≥ 1 klacht bij vaccinatiemoment 1 werd vaker opnieuw ≥ 1 klacht gerapporteerd bij vaccinatiemoment 2 (OR: 2,11, 95%CI: 1,81-2,47) en vaccinatiemoment 3 (OR: 1,29, 95%CI: 1,10-1,50). Klachten bij vaccinatiemoment 1 waren bovendien ook geassocieerd met meer klachten bij vaccinatiemoment 2 (RR: 1,11, 91%CI: 1,08-1,13). Wanneer bij vaccinatiemoment 2 ≥ 1 klacht werd

gerapporteerd, was dit geassocieerd met het rapporteren van ≥ 1 klacht (OR: 2,83, 95%CI: 2,36-3,40) en meer klachten (RR: 1,08, 91%CI: 1,05-1,11) bij vaccinatiemoment 3.

Geen van de onderzochte voorspellers was geassocieerd met het rapporteren van diarree of van een prikplaatsreactie. Wel zagen we dat voor kinderen met een medische aandoening bij het eerste vaccinatiemoment vaker buikpijn werd gerapporteerd (OR: 1,41, 95%CI: 1,14-1,72). Ook werd voor kinderen met broer(s)/zus(sen) vaker buikpijn gerapporteerd bij zowel vaccinatiemoment 1 (OR: 1,23, 95%CI: 1,06-1,42) als vaccinatiemoment 2 (OR: 1,46, 95%CI: 1,17-1,83). Verder werd koorts bij het eerste vaccinatiemoment vaker gerapporteerd voor kinderen met een medische aandoening (OR: 1,86, 95%CI: 1,15-2,89), kinderen die >9 weken oud waren bij vaccinatie (OR: 2,24, 95%CI: 1,07-4,22) en kinderen met broer(s)/zus(sen) (OR: 2,61, 95%CI: 1,75-3,99). Bij vaccinatiemoment 2 en vaccinatiemoment 3 werd koorts minder vaak gerapporteerd voor meisjes (OR: 0,80, 95%CI: 0,71-0,91 en OR: 0,83, 95%CI: 0,72-0,96), kinderen gevaccineerd in de winter (OR: 0,72, 95%CI: 0,63-0,82 en OR: 0,76, 95%CI: 0,61-0,93) en kinderen met broer(s)/zus(sen) (OR: 0,85, 95%CI: 0,75-0,97 en OR: 0,86, 95%CI: 0,75-0,99). Bij vaccinatiemoment 3 werd koorts daarentegen vaker gerapporteerd voor kinderen met een laag geboortegewicht (OR: 1,38, 95%CI: 1,04-1,83).

Herhaalrisico

Voor de veelvoorkomende klachten is gekeken of het dezelfde kinderen zijn welke de klacht opnieuw rapporteren, het herhaalrisico. Dit is bekeken voor diarree, buikpijn en koorts. Dit is bekeken in het totale cohort en in de groep kinderen met alleen het rotavirusvaccin tijdens vaccinatiemoment 1 (en dus geen extra DKTP-Hib-HepB vaccinatie).

Diarree

Er is een significant herhaalrisico voor diarree, met name voor opeenvolgende momenten. Dit wil zeggen dat het risico op diarree significant groter was voor kinderen waarbij diarree werd gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij geen diarree werd gerapporteerd bij dit eerdere moment. De resultaten zijn niet substantieel anders wanneer we de groep kinderen met een extra DKTP-Hib-HepB vaccin kregen tijdens vaccinatiemoment 1 excluseren.

De ervaren belasting verschilt niet substantieel tussen kinderen die diarree voor het eerst ervaren en kinderen die diarree voor de 2e keer ervaren. Wanneer we kinderen die bij vaccinatiemoment 2 diarree rapporteren vergelijken, is te zien dat kinderen waarbij voor de 2e keer diarree wordt gerapporteerd iets minder vaak "niet belastend" rapporteren dan kinderen welke bij vaccinatiemoment 1 geen diarree rapporteerden (25% vs 31%). Dit resulteert in iets hogere percentages voor een beetje belastend (50% vs 48%), erg belastend (4% vs 6%) en heel erg belastend (0,6% vs 1,4%). Dit is vergelijkbaar wanneer we diarree tijdens vaccinatiemoment 3 vergelijken voor kinderen welke ook al diarree hadden bij vaccinatiemoment 2 ten opzichte van kinderen die dat niet hadden.

Tabel 5. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) diarree per vaccinatiemoment

	Aantal kinderen met diarree	Opnieuw diarree bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw diarree bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatiemoment 1 (n = 6.211)	1.810	623	115
Vaccinatiemoment 2 (n = 5.353)	1.246	-	128*
Vaccinatiemoment 3 (n = 4.268)	288		-

* Hiervan hadden 69 kinderen ook al diarree bij prikmoment 1

Tabel 6. Herhaalrisico van diarree. Er is gekeken of kinderen bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant vaker diarree hadden bij een voorgaand vaccinatiemoment

	Percentage	Crude RR	Gecorrigeerd RR
Moment 2 (tov 1)	41%	2,53 (2,30-2,78)	2,63 (2,11-3,28)
Moment 3 (tov 1)	9%	1,66 (1,32-2,08)	1,68 (1,34-2,10)*
Moment 3 (tov 2)	13%	2,60 (2,08-3,25)	2,63 (2,11-3,28)

* Wanneer ook moment 2 wordt toegevoegd aan dit model dan is de RR niet meer significant, deze wordt dan 1,27 (0,99-1,60)

Buikpijn

Er is een significant herhaalrisico voor buikpijn bij vaccinatiemoment 2. Dit wil zeggen dat het risico op buikpijn bij vaccinatiemoment 2 significant groter was voor kinderen waarbij ook buikpijn werd gerapporteerd bij vaccinatiemoment 1, ten opzichte van kinderen waarbij geen buikpijn was gerapporteerd bij vaccinatiemoment 1. Bij vaccinatiemoment 3 rapporteerden weinig kinderen buikpijn, daarom kon hiervoor geen herhaalrisico worden geanalyseerd. De resultaten zijn niet substantieel anders wanneer we de groep kinderen met een extra DKTP-Hib-HepB vaccin kregen tijdens vaccinatiemoment 1 excluseren.

Wanneer buikpijn bij vaccinatiemoment 2 voor een tweede keer wordt gerapporteerd, is de ervaren belasting wat hoger dan voor kinderen waarbij de buikpijn voor het eerst wordt gerapporteerd. Bij kinderen die voor de tweede keer buikpijn rapporteerden werd dit vaker als heel erg belastend ervaren dan kinderen voor wie het de eerste keer was (13% vs 6%). Hier staat wel tegenover dat redelijk belastend (37% vs 44%) en erg belastend (23% vs 27%) dan weer minder vaak werden genoemd.

Tabel 7. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) buikpijn per vaccinatiemoment

	Aantal kinderen met buikpijn	Opnieuw buikpijn bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw buikpijn bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatiemoment 1 (n = 6.211)	1.297	235	5
Vaccinatiemoment 2 (n = 5.353)	466	-	5*
Vaccinatiemoment 3 (n = 4.268)	19		-

* Hiervan hadden 2 kinderen ook al buikpijn bij prikmoment 1

Tabel 8. Herhaalrisico van buikpijn. Er is gekeken of kinderen bij vaccinatiemoment 2 significant vaker buikpijn hadden bij vaccinatiemoment 1

	Percentage	Crude	Gecorrigeerd
Moment 2 (tov 1)	22%	4,17 (3,52-4,94)	4,12 (3,48-4,88)

Koorts

Omdat koorts een veelvoorkomende bijwerking is van het DKTP-Hib-HepB vaccin, hebben we voor koorts alleen gekeken naar de groep kinderen welke bij vaccinatiemoment alleen het rotavirusvaccin hebben gekregen. De groep kinderen welke een extra DKTP-Hib-HepB hebben gekregen tijdens vaccinatiemoment zouden het beeld van het herhaalrisico van koorts kunnen vertekenen. Er is een significant herhaalrisico voor koorts. Dit wil zeggen dat het risico op koorts bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant hoger is voor kinderen waarbij koorts werd gerapporteerd bij het voorgaande vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij dit niet zo was. De ervaren belasting verschilde niet substantieel tussen kinderen die koorts voor het eerst ervaren en kinderen die koorts voor de 2e keer ervaren. Echter, wanneer kinderen bij vaccinatiemoment 3 koorts voor de 3e keer ervaren wordt dit wel wat vaker als erg belastend gerapporteerd dan wanneer koorts voor de 2e keer werd gerapporteerd (13% vs 7%). Het wordt minder vaak als redelijk belastend (22% vs 24%) of een beetje belastend (57% vs 59%) ervaren.

Tabel 9. Overzicht van het aantal kinderen met (herhaalde) koorts per vaccinatiemoment

	Aantal kinderen met koorts	Opnieuw koorts bij vaccinatiemoment 2	Opnieuw koorts bij vaccinatiemoment 3
Vaccinatiemoment 1 (n = 5.996, alleen rotavirusvaccin)	158	62	40
Vaccinatiemoment 2 (n = 4.924)	1.922	-	846*
Vaccinatiemoment 3 (n = 3.954)	1.597		-

* Hiervan hadden 23 kinderen ook al koorts bij prikmoment 1

Tabel 10. Herhaalrisico van koorts. Er is gekeken of kinderen bij vaccinatiemoment 2 of 3 significant vaker koorts hadden bij een voorgaand vaccinatiemoment

	Percentage	Crude	Gecorrigeerd
Moment 2 (tov 1)	53%	1,38 (1,14-1,62)	1,37 (1,14-1,61)
Moment 3 (tov 1)	44%	1,10 (0,85-1,36)	1,12 (0,87-1,39)
Moment 3 (tov 2)	55%	1,80 (1,67-1,94)	1,77 (1,64-1,90)

Invloed rotavirusvaccin op bijwerkingenpatroon

Er is gekeken of het toevoegen van het rotavirusvaccin invloed heeft op het bijwerkingenpatroon van eerste vaccinaties gegeven op 6-9 weken, 3 maanden en 5 maanden door het bijwerkingenprofiel in 2022 te vergelijken met het bijwerkingenprofiel in 2024. Voor deze vergelijking zijn naast de data van RVP Monitor 2024 data gebruikt van de RVP Monitor 2022. De aanmeldperiode liep van januari 2022 tot en met maart 2023. Bij de leeftijd van 6-9 weken konden kinderen de DKTP-Hib-HepB vaccin krijgen indien de moeder geen maternale kinkhoestvaccin had ontvangen of als er een andere indicatie voor was. Op de leeftijd van 3 en 5 maanden kregen kinderen standaard een DKTP-Hib-HepB en pneumokokkenvaccin aangeboden. De eerste resultaten van de RVP Monitor 2022 zijn online beschikbaar [15]. De resultaten zijn echter voorlopig en niet compleet, vandaar dat nog niet is gekeken naar eventuele significantie.

In de tussentijdse rapportage van de RVP Monitor 2022 (15) waren op de leeftijd van 6-9 weken koorts (26%), injectieplaatsreacties (13%), diarree (2%) en huiduitslag (1%) de uitgevraagde klachten. Daarnaast gaf 5% van de ouders ook zelf aan dat er sprake was van huilen of verhoging. Op de leeftijd van 3 maanden werden koorts (42%), injectieplaats reacties (31%), diarree (5%) en huiduitslag (1%) vaker gerapporteerd dan op het eerste moment. Ook huilen (12%) en verhoging (8%), maar ook hangerigheid (5%) werden vaker gemeld door ouders. Op de leeftijd van 5 maanden werden koorts (42%), injectieplaatsreacties (23%), diarree (4%) en huiduitslag (2%) gemeld en was huilen (6%) de meest frequent gerapporteerde klacht.

Ná het rotavirusvaccin wordt diarree vaak gemeld (30% bij alleen rotavirusvaccin) op het eerste vaccinatiemoment. Ook buikpijn/kramp worden vaak gerapporteerd, met name na het eerste vaccinatiemoment (22%) en het tweede vaccinatiemoment (9%). Deze klachten kwam in RVP Monitor 2022 niet voor in de lijst van meest gerapporteerde klachten. De frequentie van klachten zoals koorts en huilen is ongeveer gelijk gebleven over de vaccinatiemomenten. Zoals eerder beschreven werd koorts ook gezien bij kinderen die alleen een rotavirusvaccin kregen op het eerste vaccinatie moment.

Discussie

Vaccins beschermen tegen infectieziekten door een afweerreactie in het lichaam op te wekken. Het lichaam maakt dan afweercellen en antistoffen tegen een ziekteverwekker aan. Vaccinaties kunnen bijwerkingen geven. De meeste van deze bekende bijwerkingen treden relatief snel na vaccinatie op en worden voornamelijk gemedieerd door de reactie van het aangeboren immuunsysteem op het vaccin, zoals ontstekingsreacties met roodheid, pijn en zwelling op de injectieplaats bij vaccins die via een prik gegeven worden en systemische reacties zoals koorts [24, 25]. Een diepgaandere kennis van het bijwerkingenprofiel van de actuele RVP-vaccinaties, kan bijdragen aan een betere voorlichting over bijwerkingen aan ouders en zorgverleners. In de RVP Monitor 2024 lag de focus op rotavirusvaccinatie, omdat deze vanaf 2024 aan het RVP is toegevoegd. In tegenstelling tot veel andere vaccins, wordt dit vaccin niet via een prik, maar via druppels in de mond toegediend.

Het rotavirusvaccin is een levend verzwakt vaccin. Levende vaccins maken gebruik van een verzwakte vorm van het virus dat een ziekte veroorzaakt. Omdat deze vaccins zo sterk lijken op de natuurlijke infectie die ze helpen voorkomen, wekken ze een krachtige en langdurige immunrespons op [26]. Zoals na elk vaccin, kunnen er ook na het rotavirusvaccin bijwerkingen ontstaan, meestal binnen acht dagen na de vaccinatie. Bijwerkingen die volgens de bijsluiter vaak (1-10%) optreden zijn diarree en prikkelbaarheid. Baby's kunnen hierbij onrustiger zijn, meer huilen en minder goed slapen. Soms (0,1-1%) kan ook buikpijn of winderigheid ontstaan [18]. Dit is in lijn met de bevindingen van deze cohortstudie. Na vaccinatie met alleen het rotavirusvaccin werd met name diarree en buikpijn veel genoemd. Wanneer het rotavirusvaccin werd toegediend in combinatie met andere vaccinaties werden ook koorts en prikplaatsreactie regelmatig genoemd.

Opvallend was dat, met name bij het eerste vaccinatiemoment (6-9 weken), buikpijn een stuk vaker werd genoemd (22%) dan in de bijsluiter staat vermeld (soms: $\geq 1/1,000$, $< 1/100$). Echter, ook na het vaccinatiemoment met 3 maanden werd buikpijn regelmatig genoemd en als erg belastend ervaren. Hoewel buikpijn een bekende bijwerking is en beschreven staat in de bijsluiter van het rotavirusvaccin [18], is er minder bekend over de belasting hiervan. Ongeveer een derde van de ouders die buikpijnklachten meldt, ervoerde dit als (heel) erg belastend. Dit is opvallend, aangezien andere klachten over het algemeen als niet of weinig belastend werden ervaren. De buikpijn ging bij veel kinderen vanzelf over na een aantal dagen zonder verdere gevolgen. De klachten traden meestal binnen een dag na vaccinatie op en duren gemiddeld 1- 5 dagen. Hele hevige buikpijn kan een signaal zijn van darminvaginatie.

Darminvaginatie is een zeer zeldzame bijwerking die binnen een week na vaccinatie kan optreden [18, 27]. Bij darminvaginatie schuift een deel van de darm in elkaar, wat veel pijn veroorzaakt. Dit kan gepaard gaan met koorts, misselijkheid, overgeven en/of bloed bij de ontlasting. Het is belangrijk om bij deze symptomen contact op te nemen met een arts. Voor een deel van de kinderen is ook contact opgenomen met een zorgverlener vanwege deze buikpijn. In het cohort waren er 11 kinderen waar een verdenking van darminvaginatie is geweest. In dit cohort-onderzoek zijn echter geen bevestigde gevallen van darminvaginaties gerapporteerd. Bij het eerste vaccinatiemoment werden ook soms gastro-enteritis en koorts genoemd, hoewel deze niet in de bijsluiter van het rotavirusvaccin staan [18]. Gastro-enteritis ofwel buikgriepklachten, is gedefinieerd als een combinatie van braken en diarree. Deze buikgriepachtige klachten

ontstonden meestal binnen 1-2 dagen na vaccinatie en gingen vanzelf weer over na een paar dagen (gemiddeld 3 dagen).

Koorts werd gerapporteerd voor 3% van de kinderen die met 6-9 weken alleen het rotavirusvaccin hadden gekregen. Koorts bij baby's jonger dan 3 maanden is een alarmsymptoom en kan op deze leeftijd een teken zijn van ernstige infecties. Het is daarom belangrijk dat er contact met een arts wordt opgenomen bij koorts bij baby's jonger dan 3 maanden [23]. Dit is ook wat we terugzien in deze cohortstudie. Bij kinderen waarbij tijdens het eerste vaccinatiemoment alleen het rotavirusvaccin is toegediend en waarbij koorts is gemeld, is voor de helft van de kinderen contact opgenomen met een zorgverlener. Het merendeel van deze kinderen mocht na bespreken van de klacht weer naar huis. Een deel is kortdurend opgenomen ter observatie, waarbij ook bijna alle kinderen na een nacht weer naar huis mochten zonder verdere gevolgen. Opvallend was ook dat koorts na het rotavirusvaccin later ontstond dan bij de meeste andere vaccins die binnen het RVP worden gegeven, meestal na ongeveer twee dagen en regelmatig in combinatie met buikpijn of diarree. Na andere vaccinaties, of wanneer het rotavirusvaccin werd gegeven in combinatie met andere vaccinaties, trad de koorts meestal binnen 6 uur na vaccinatie al op. De richtlijn Koorts bij kinderen op de Spoedeisende Hulp (SEH) geeft aan dat elk gezond kind gemiddeld acht infecties met koorts doormaakt in de eerste achttien levensmaanden. Voor 20-40% van deze kinderen wordt een arts geconsulteerd in verband met koorts, waarbij dit het vaakst voorkomt bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 maanden. Jaarlijks worden ongeveer 300.000 kinderen gezien op de SEH van Nederlandse ziekenhuizen. Ongeveer de helft van de kinderen die de kindergeneeskundige SEH bezoekt, komt vanwege koorts. Het merendeel van deze kinderen heeft een virale infectie die meestal vanzelf overgaat, zoals een verkoudheid of oorontsteking (28). Kinderen jonger dan 3 maanden zijn at risk voor ernstigere (bacteriële) infecties vanwege hun onrijpe immuunsysteem en koorts moet op deze leeftijd altijd worden nagekeken door een arts om deze ernstige infecties uit te sluiten.

De tijd tot het optreden van koorts klachten is in lijn met wat we ook voor andere klachten zien. Wanneer alleen het rotavirusvaccin is toegediend ontstaan vrijwel alle klachten na 24-96 uur. Wanneer het rotavirusvaccin is gecombineerd met een ander vaccin is te zien dat vrijwel alle klachten juist ongeveer 6 uur na vaccinatie ontstaan. De klachten die bekend zijn voor het rotavirusvaccin, diarree, buikpijn, braken en prikkelbaarheid, ontstaan echter ook hier juist meestal pas na 24-48 uur. Hetzelfde geldt voor de hersteltijd. Wanneer alleen het rotavirusvaccin is toegediend, herstellen klachten meestal binnen 2-3 dagen, terwijl in combinatie met andere vaccinaties de klachten vaak al binnen 1 dag zijn hersteld. Ook hier zien we dat diarree, buikpijn en braken wel langer aanhouden. Het later ontstaan en langere duur van klachten is bekend voor levend-verzwakte vaccins zoals het rotavirusvaccin [26]. De hersteltijd van klachten komt overeen met wat in andere informatiebronnen wordt beschreven. Voor het rotavirusvaccin duren klachten volgens het RIVM meestal enkele dagen tot een week. De meeste bijwerkingen van het DKTP-Hib-HepB- en pneumokokkenvaccin beginnen binnen 1 dag na de vaccinatie en zijn binnen een paar dagen weer verdwenen [5, 29, 30].

In dit cohortonderzoek is ook gekeken naar verschillen in bijwerkingen tussen subgroepen van kinderen. Er waren een aantal factoren welke voorspellend lijken voor het rapporteren van klachten en het aantal klachten dat werd gerapporteerd. Er werd gezien dat kinderen met een medische aandoening vaker klachten ervaarden na vaccinatiemoment 1 en 2 dan kinderen zonder medische voorgeschiedenis. Door hun gezondheidstoestand ervaren deze kinderen mogelijk vaker klachten dan gezonde kinderen of hebben ze er meer last van, waardoor ze eerder door ouders worden gerapporteerd. Ook traden er na vaccinatiemoment 1 vaker klachten op

na vaccinatie in de winter. Dit is mogelijk te verklaren doordat kinderen in de winter meer kans hebben op klachten door virussen en deze ook gerapporteerd worden. Dit is ook gezien in een eerder cohortonderzoek na een BMR en DTP vaccin (31). Bij vaccinatiemoment 2 en 3 was dit effect echter niet te zien en zelfs omgekeerd. Er werd na vaccinatiemoment 2 een klein verschil gezien in rapportage tussen jongens en meisjes, waarbij er minder klachten bij meisjes werden gemeld. Op deze jonge leeftijd zijn verschillen in op basis van geslacht minder te verwachten, op basis van hormonale verschillen die van invloed zijn op de immuunrespons. Op oudere leeftijd worden er bij meisjes vaak juist méér klachten gerapporteerd [14, 32]. Bij vaccinatiemoment 2 en 3 werden er minder klachten gerapporteerd bij kinderen met broers/zussen in het gezin. Ook bij een laag opleidingsniveau van de ouders werden er minder klachten gemeld. Het is onduidelijk hoe deze factoren van invloed zijn op het rapporteren van klachten door de ouders.

In dit cohort is ook gekeken naar het risico op herhaling van klachten tussen verschillende vaccinatiemomenten. We zagen een significant herhaalrisico voor diarree, buikpijn en koorts. Dit wil zeggen dat het risico op de desbetreffende klachten na een vervolgvaccinatie significant groter is voor kinderen waarbij dezelfde klacht ook werd gerapporteerd bij een voorgaand vaccinatiemoment, ten opzichte van kinderen waarbij de klacht niet eerder werd gerapporteerd. Zeker voor buikpijn was een groot herhaalrisico tussen vaccinatiemoment 1 en 2, waarbij beide het rotavirusvaccin werd gegeven. Na vaccinatiemoment 3 werd echter vrijwel geen buikpijn meer gerapporteerd, wat logisch is aangezien tijdens dit vaccinatiemoment geen rotavirusvaccin gegeven wordt. Klachten die opnieuw werden gerapporteerd werden overigens niet substantieel meer belastend ervaren dan wanneer deze klacht voor het eerst werd gerapporteerd.

Naast de twee vaccinatiemomenten waarop het rotavirusvaccin gegeven wordt, werd ook het vaccinatiemoment op 5 maanden meegenomen in de analyse. Daarmee konden we inzicht krijgen in de eventuele effecten van het rotavirusvaccin op latere vaccinatiemomenten. Er zijn geen opvallende verschillen in de bijwerkingen die optraden tussen het vaccinatiemoment met 5 maanden in dit cohort en hetzelfde vaccinatiemoment in RVP Monitor 2022. De resultaten van dit cohort zijn echter nog niet volledig geanalyseerd, maar een eerste vergelijking laat dus geen opvallende verschillen zien.

Beperkingen van dit onderzoek

De groep kinderen die deelneemt aan ons onderzoek is niet representatief voor alle kinderen die deelnemen aan het RVP. Dit komt onder andere doordat alleen ouders/verzorgers die het Nederlands voldoende beheersen, deel konden nemen. Ook zien we dat het opleidingsniveau van ouders die de vragenlijsten invullen over het algemeen hoger is dan algemeen in Nederland [33]. Bovendien betrof het ouders die zich actief hebben aangemeld voor deelname aan dit onderzoek via aanmelding op website van Lareb.

Uitval in de follow-up periode is mogelijk selectief. We verwachten dat ouders eerder geneigd zijn om vragenlijsten in te vullen als er daadwerkelijk klachten zijn opgetreden bij hun kind. Aan de andere kant volgt een deel van de kinderen met missende vragenlijsten mogelijk het RVP niet (meer) vanwege ervaren bijwerkingen. Het is belangrijk om mee te nemen bij de interpretatie van de resultaten dat er geen oorzakelijk verband hoeft te zijn tussen gerapporteerde klachten en de gegeven vaccinatie.

Conclusie

In dit cohortonderzoek is een grote groep kinderen gevolgd voor hun eerste drie vaccinatiemomenten, met een focus op klachten na het rotavirusvaccin. De gerapporteerde klachten komen grotendeels overeen met wat er beschreven wordt in de bijsluiters van het vaccin, namelijk diarree, prikkelbaarheid en buikpijnlachten. Koorts is hierop een uitzondering. Ondanks dat koorts niet in de productinformatie van het rotavirusvaccin staat, werd dit na vaccinatiemoment 1 toch voor 3% van de kinderen gemeld. Hiervoor nam bijna de helft contact op met een zorgverlener. Wanneer enkel het rotavirusvaccin werd toegediend ontstonden de meeste klachten na één dag, terwijl dit bij de combinatie met andere vaccins meestal na 6 uur al was. Ook de hersteltijd was langer, namelijk ongeveer 2 dagen bij alleen het rotavirusvaccin en binnen één dag na de gecombineerde vaccinatie. De meeste klachten worden niet als erg belastend ervaren. Opvallend was dat buikpijnlachten na het rotavirusvaccin door een derde van de ouders als (heel) erg belastend voor het kind werd ervaren. In ons cohort zagen we een herhaalrisico voor diarree, buikpijn en koorts. Dit wil zeggen het risico voor deze klachten groter is voor kinderen waarvoor de desbetreffende klacht ook bij een eerder vaccinatiemoment werd gerapporteerd, dan voor kinderen waarbij dit niet zo was.

Referenties

1. RIVM. Rijksvaccinatie programma - Onderbouwing en wijzigingen in historisch overzicht 2025 [updated 2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals/richtlijnen/uitvoering/3-onderbouwing-en-wijzigingen>.
2. RIVM. Rotavirus 2025 [updated 08-04-2025]. Available from: <https://www.rivm.nl/rotavirus>.
3. RIVM. Bescherming tegen rotavirus vanaf 2024 opgenomen in Rijksvaccinatieprogramma 2024 [updated 08-01-2024]. Available from: <https://www.rivm.nl/nieuws/bescherming-tegen-rotavirus-vanaf-2024-opgenomen-in-rijksvaccinatieprogramma>.
4. Bijwerkingencentrum Lareb. Bijwerkingen rotavirusvaccinatie 2025 [updated 27-05-2025]. Available from: <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Overzichtspagina+bijwerkingen+rotavirusvaccinatie>.
5. RIVM. Rotavirusvaccinatie 2025 [updated 2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/rotavirus>.
6. Bijwerkingencentrum Lareb. RVP Monitor 2024 [updated 2024]. Available from: <https://www.rvpmonitor2024.nl/>.
7. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) - User manual for the revised WHO classification, 2019 update. 2019.
8. CIOMS WG VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII. Geneva; 2010. Report No. 9290360828.
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. MedDRA © the Medical Dictionary for Regulatory Activities. [updated 2026]. Available from: <https://www.meddra.org/>
10. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Microdata: Zelf onderzoek doen 2025 [updated 2025]. Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/maatwerk-en-microdata/microdata-zelf-onderzoek-doen>.
11. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Opleidingsniveau 2025 [updated 2025]. Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2023/48/hoge-tevredenheid-ondanks-lage-materiele-welvaart-in-caribisch-nederland/opleidingsniveau>.
12. Perined. Geboortegewichtcurven 2025 [updated 2025]. Available from: <https://www.perined.nl/geboortegewichtcurven>.
13. Bonaldo G, Nosedà R, Ceschi A, Vaccheri A, Motola D. Evaluation of the safety profile of rotavirus vaccines: a pharmacovigilance analysis on American and European data. Sci Rep. 2020;10(1):13601.
14. Raethke M, Gorter J, Kalf R, van Balveren L, Jajou R, van Hunsel F. Frequency, Timing, Burden and Recurrence of Adverse Events Following Immunization After HPV Vaccine Based on a Cohort Event Monitoring Study in the Netherlands. Vaccines (Basel). 2025;13(8).
15. Bijwerkingencentrum Lareb. Rijksvaccinatieprogramma (RVP) monitor 2022 (Cohort 1) – Interim analyse vaccinatiemomenten 2, 3, 5 en 11 maanden [updated 2024]. Available from: <https://www.lareb.nl/media/elljo1bv/rijksvaccinatieprogramma-rvp-monitor-2022-cohort-1-interim-analyse-vaccinatiemomenten-2-3-5-en-11-maanden.pdf>.
16. Perined. Peristat 2025 [updated 2025]. Available from: <https://www.peristat.nl/>.
17. RIVM. Rijksvaccinatieprogramma 2025 [updated 2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/>.
18. European Medicines Agency (EMA). Officiële productinformatie Rotarix(R) 2025 [updated 20-05-2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_nl.pdf.

19. Bijwerkingencentrum Lareb. Bijwerkingen vaccinatie baby's en kinderen 2025 [updated 27-03-2025]. Available from: <https://lareb.nl/pages/bijwerkingen-vaccinatie-baby/>.
20. NIVEL. Nivel-cijfers Ziekten op jaarbasis in Nederland - incidentie en prevalentie. Uit de registraties van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn 2024 [updated 2024]. Available from: <https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/cijfers-ziekten-op-jaarbasis>.
21. Soares-Weiser K, Maclehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):Cd008521.
22. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nature Reviews Immunology. 2021;21(2):83-100.
23. NHG-werkgroep: de Bont EGPM, Didden-Jansen M, Elshout G, Kant J, Oostenbrink R, Schout P, Stibbe L, Schep-Akkerman A, Wittenberg J. NHG Standaard Kinderen met koorts 2025 [updated 11-2025]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/kinderen-met-koorts>.
24. Herve C, Laupeze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. NPJ Vaccines. 2019;4:39.
25. Rümke HC. Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit. JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg. 2016;48(3):50-6.
26. RIVM. Wat zit er in een vaccin? 2025 [updated 11-09-2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/over-vaccineren/wat-zit-er-in>.
27. Bijwerkingencentrum Lareb. Darminvaginatie na rotavirusvaccinatie [updated 25-01-2024]. Available from: <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Darminvaginatie-na-rotavirusvaccinatie>.
28. Federatie Medisch Specialisten. Koorts bij kinderen op de Spoedeisende Hulp [updated 02-07-2024]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/koorts_bij_kinderen_op_de_spoedeisende_hulp/startpagina_-_koorts_bij_kinderen_op_de_spoedeisende_hulp_2024.html.
29. RIVM. DKTP-Hib-HepB-vaccinatie 2025 [updated 10-07-2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/dktp-hib-hepb>.
30. RIVM. Pneumokokkenvaccinatie 2025 [updated 10-07-2025]. Available from: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/pneumokokken>.
31. Raethke M, Gorter J, Kalf R, Balveren LV, Boetzkes S, Jajou R, et al. Longitudinal Cohort Event Monitoring of MMR and DT-IPV Vaccination at 9 Years of Age in The Netherlands. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(11).
32. Harper A, Flanagan KL. Effect of sex on vaccination outcomes: important but frequently overlooked. Curr Opin Pharmacol. 2018;41:122-7.
33. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Wat is het onderwijsniveau van Nederland? [updated 2024]. Available from: <https://longreads.cbs.nl/nederland-in-cijfers-2024/wat-is-het-onderwijsniveau-van-nederland/>.

Bijlagen

Bijlage tabel 1. Gerapporteerde klachten na vaccinatie

	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Geen klacht gerapporteerd	2.648	46,71	175	32,29	1.274	23,80	1.670	39,13
Diarrhoea	1.674	29,53	136	25,09	1.246	23,28	288	6,75
Gastrointestinal pain	1.220	21,52	77	14,21	466	8,71	19	0,45
Crying	291	5,13	48	8,86	636	11,88	250	5,86
Vomiting	268	4,73	27	4,98	174	3,25	67	1,57
Abnormal behaviour (prikkelbaar)	234	4,13	22	4,06	148	2,76	74	1,73
Discomfort	167	2,95	35	6,46	467	8,72	249	5,83
Fatigue	164	2,89	37	6,83	360	6,73	144	3,37
Pyrexia	158	2,79	128	23,62	2.098	39,19	1.738	40,72
Flatulence	148	2,61	9	1,66	69	1,29	1	0,02
Gastroenteritis	126	2,22	12	2,21	74	1,38	21	0,49
Constipation	121	2,13	11	2,03	74	1,38	9	0,21
Body temperature increased	85	1,50	39	7,20	418	7,81	195	4,57
Decreased appetite	61	1,08	10	1,85	87	1,63	38	0,89
Abnormal faeces	59	1,04	4	0,74	21	0,39	3	0,07
Rash	57	1,01	9	1,66	75	1,40	65	1,52
Poor quality sleep	56	0,99	11	2,03	72	1,35	51	1,19
Frequent bowel movements	54	0,95	3	0,55	41	0,77	3	0,07
Nasopharyngitis	32	0,56	1	0,18	80	1,49	57	1,34
Listlessness	17	0,30	4	0,74	29	0,54	16	0,37
Increased appetite	10	0,18	1	0,18	13	0,24	4	0,09
Gastrooesophageal reflux disease	10	0,18			9	0,17	2	0,05
Pallor	7	0,12	4	0,74	8	0,15	1	0,02
Cough	7	0,12	1	0,18	18	0,34	29	0,68
	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Haematochezia	7	0,12			6	0,11	2	0,05
Infantile back arching	6	0,11	1	0,18	2	0,04	4	0,09
Gastrointestinal sounds abnormal	6	0,11			5	0,09		

Influenza like illness	5	0,09	1	0,18	13	0,24	6	0,14
Nasal congestion	5	0,09	1	0,18	10	0,19	5	0,12
Injection site reaction	4	0,07	88	16,24	811	15,15	591	13,85
Eructation	4	0,07			2	0,04		
Feeling hot	3	0,05	1	0,18	13	0,24	8	0,19
Viral vector shedding	3	0,05			1	0,02		
Candida infection	2	0,04					1	0,02
Drooling	2	0,04			1	0,02	1	0,02
Eye inflammation	2	0,04			4	0,07	1	0,02
Breath odour	2	0,04						
Cold sweat	2	0,04						
Eczema	2	0,04			10	0,19		
Injection site reaction - IPO	1	0,02	39	7,20	373	6,97	297	6,96
Body temperature decreased	1	0,02			8	0,15	3	0,07
Bronchiolitis	1	0,02					1	0,02
Dermatitis diaper	1	0,02			3	0,06	1	0,02
Dysphagia	1	0,02					1	0,02
Dyspnoea	1	0,02			5	0,09	4	0,09
Eye discharge	1	0,02					1	0,02
Hand-foot-and-mouth disease	1	0,02					2	0,05
Hyperpyrexia	1	0,02			1	0,02	4	0,09
Hypothermia	1	0,02			3	0,06	1	0,02
Peripheral swelling	1	0,02					1	0,02
Sneezing	1	0,02			2	0,04	2	0,05
Abdominal distension	1	0,02						
	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alopecia	1	0,02						
Anorectal disorder	1	0,02						
Appetite disorder	1	0,02			1	0,02		
Body temperature fluctuation	1	0,02						
Breath holding	1	0,02						
Choking	1	0,02						
Dehydration	1	0,02						
Dyspepsia	1	0,02						
Dysphonia	1	0,02						
Enterovirus infection	1	0,02						
Eye swelling	1	0,02			1	0,02		
Feeling of body temperature change	1	0,02						

Growth retardation	1	0,02						
Hyperhidrosis	1	0,02			1	0,02		
Infection susceptibility increased	1	0,02						
Lactose intolerance	1	0,02						
Lymphadenopathy	1	0,02			2	0,04		
Nightmare	1	0,02			1	0,02		
Oral candidiasis	1	0,02			1	0,02		
Oropharyngeal discomfort	1	0,02						
Paronychia	1	0,02						
Pollakiuria	1	0,02						
Productive cough	1	0,02			1	0,02		
Salivary hypersecretion	1	0,02						
Salmonellosis	1	0,02						
Skin discolouration	1	0,02						
Swelling of eyelid	1	0,02						
Tachycardia	1	0,02						
	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Therapeutic response unexpected	1	0,02						
Tongue blistering	1	0,02			1	0,02		
Tremor	1	0,02						
Urine odour abnormal	1	0,02						
Urticaria	1	0,02			1	0,02		
Injection site reaction - ELS			7	1,29	31	0,58	21	0,49
Myalgia			1	0,18	10	0,19	10	0,23
Anaemia			1	0,18				
Neutropenia			1	0,18				
Vulvovaginal swelling			1	0,18				
Arthralgia							1	0,02
Body temperature normal					8	0,15	5	0,12
Bronchitis							1	0,02
Dry skin							1	0,02
Ear inflammation							3	0,07
Erythema					5	0,09	5	0,12
Erythema infectiosum							1	0,02
Exaggerated startle response					1	0,02	4	0,09
Febrile convulsion					1	0,02	1	0,02
Feeling cold					1	0,02	1	0,02
Impetigo					1	0,02	1	0,02

Nocturnal fear							1	0,02
Otitis media							1	0,02
Pain in extremity					32	0,60	25	0,59
Pharyngitis							3	0,07
Pneumonia							3	0,07
Respiration abnormal							1	0,02
Rhinorrhoea					1	0,02	2	0,05
	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Skin warm							1	0,02
Swollen tongue							1	0,02
Thyroglossal cyst infection							1	0,02
Tympanic membrane perforation							1	0,02
Varicella					1	0,02	1	0,02
Viral infection							1	0,02
Wheezing							1	0,02
Anxiety					2	0,04		
Blood urine present					1	0,02		
Chills					1	0,02		
Condition aggravated					1	0,02		
Cystitis					1	0,02		
Dermatitis atopic					1	0,02		
Dizziness					1	0,02		
Ear swelling					1	0,02		
Epistaxis					1	0,02		
Eye irritation					1	0,02		
Fungal infection					2	0,04		
Gastrointestinal infection					1	0,02		
Glassy eyes					1	0,02		
Induration					1	0,02		
Infrequent bowel movements					2	0,04		
Injected limb mobility decreased					1	0,02		
Kawasaki's disease					1	0,02		
Middle ear inflammation					1	0,02		
Muscle twitching					1	0,02		
Otorrhoea					1	0,02		
Petechiae					3	0,06		

	Vaccinatiemo- ment 1 (alleen rota)		Vaccinatiemo- ment 1 (rota + DKTP-Hib- HepB)		Vaccinatiemo- ment 2 (rota + DKTP-Hib-HepB + Pneu)		Vaccinatiemo- ment 3 (DKTP- Hib-HepB + Pneu)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Respiratory syncytial virus infection					3	0,06		
Seizure					1	0,02		
Sinusitis					1	0,02		
Subglottic laryngitis					1	0,02		
Thirst					1	0,02		

Bijlage tabel 2. Gerapporteerd medische aandoeningen bij kinderen uit de studie

HLTName	PTName	N	Total
Abdominal and gastrointestinal injuries NEC	Mouth injury	1	
Adrenal gland disorders NEC	Hyperplasia adrenal	1	
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	Milk allergy	1	
Anaemia deficiencies	Iron deficiency anaemia	1	
	ABO haemolytic disease of newborn	2	
	Rhesus haemolytic disease of newborn	1	
Anaemias congenital (excl haemoglobinopathies)			
Anaemias haemolytic NEC	Haemolytic anaemia	1	
Anaemias NEC	Anaemia neonatal	1	
	Antibiotic prophylaxis	5	
	Antibiotic therapy	1	
Antiinfective therapies			
Aortic aneurysms and dissections	Aortic aneurysm	1	6
Appetite disorders	Decreased appetite	4	
Arterial disorders congenital	Single umbilical artery	3	
	Trisomy 21	3	
	Trisomy 9	1	4
Autosomal chromosomal abnormalities			
Bacteria identification and serology (excl mycobacteria)	Streptococcus test positive	2	
Bacterial infections NEC	Bacterial infection	4	
Bladder disorders congenital	Urachal abnormality	1	
Bladder reflux conditions	Vesicoureteric reflux	1	
	Transfusion	3	
	Neonatal exchange blood transfusion	1	
	Prophylaxis against Rh isoimmunisation	1	4
Blood and blood product treatment			
	Oxygen saturation decreased	6	
	Blood lactic acid increased	1	
Blood gas and acid base analyses			7
Blood grouping and cross-matching analyses	Rhesus antigen negative	1	
Blood isoimmune reactions	ABO incompatibility	4	
	Hypothermia	3	
	Disturbance of thermoregulation of newborn	1	4
Body temperature altered			
Bone disorders NEC	Bone disorder	1	
	Dyspnoea	2	
	Respiration abnormal	1	3
Breathing abnormalities			
Bronchial and pulmonary therapeutic procedures	Lung assist device therapy	1	

Calcium metabolism disorders	Hypercalcaemia	1	
Candida infections	Candida infection	15	
	Blood glucose decreased	10	
	Blood glucose increased	3	
	Blood glucose abnormal	2	
	Blood glucose fluctuation	2	
Carbohydrate tolerance analyses (incl diabetes)			17
Cardiac auscultatory investigations	Cardiac murmur	2	
Cardiac conduction disorders	Wolff-Parkinson-White syndrome	1	
Cardiac disorders NEC	Cardiac disorder	2	
Cardiac hypoplasias congenital	Hypoplastic left heart syndrome	1	
	Ventricular septal defect	5	
	Atrial septal defect	2	
	Cardiac septal defect	2	
Cardiac septal defects congenital			8
Cardiac therapeutic procedures NEC	Cardiac massage	1	
	Congenital pulmonary valve disorder	1	
	Williams syndrome	1	
Cardiac valve disorders congenital			2
Cardiovascular neoplasms benign	Haemangioma	9	
	Meningitis	3	
	Meningitis neonatal	1	
Central nervous system and spinal infections			3
	Congenital central nervous system anomaly	1	
	Spina bifida occulta	1	
Central nervous system disorders congenital NEC			2
	Cerebral infarction	1	
	Cerebrovascular accident	1	
Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents			2
Chemotherapies	Chemotherapy	1	
Cholestasis and jaundice	Hyperbilirubinaemia neonatal	37	
Coagulation disorders congenital	Haemophilia	1	
	Hypoxia	3	
	Asphyxia	1	
Conditions associated with abnormal gas exchange			4
	Congenital anomaly	2	
	Congenital cyst	1	
Congenital disorders NEC			3
Coronavirus infections	COVID-19	1	
Dermatitis and eczema	Eczema	6	
Dietary and nutritional therapies	Enteral nutrition	19	

Eating disorders NEC	Selective eating disorder	1	
	Enterovirus infection	3	
	Meningitis enteroviral	1	
Enteroviral infections NEC			4
Escherichia infections	Escherichia infection	2	
	Foetal exposure timing unspecified	1	
	Maternal exposure during delivery	1	
Exposures associated with pregnancy, delivery and lactation			2
	Accessory auricle	2	
	Microtia	1	
External ear disorders congenital			3
Extremity deformities	Hip deformity	1	
	Fever neonatal	3	
	Pyrexia	3	
Febrile disorders			6
	Foetal heart rate decreased	10	
	Foetal heart rate abnormal	1	
	Foetal heart rate increased	1	
Foetal and neonatal diagnostic procedures			12
Foetal complications NEC	Foetal distress syndrome	31	
Foetal growth complications	Foetal growth restriction	6	
Food malabsorption and intolerance syndromes	Dairy intolerance	52	
Gallbladder disorders NEC	Gallbladder disorder	1	
Gastric disorders congenital	Gallbladder disorder	1	
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	Abdominal pain	1	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	Gastrooesophageal reflux disease	21	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	Constipation	2	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC			23
Gastrointestinal inflammatory disorders NEC	Food protein-induced allergic proctocolitis	2	
Gastrointestinal tract disorders congenital NEC	Gastroschisis	1	
Gene mutations and other alterations NEC	Cowden's disease	1	
	Macrosomia	5	
	Moaning	2	
	Swelling	1	
General signs and symptoms NEC			8
Genital and urinary tract disorders NEC	Urinary tract obstruction	1	
	Weight decrease neonatal	12	
	Poor weight gain neonatal	1	
	Postnatal growth restriction	1	
Gestational age and weight conditions			14
	Coarctation of the aorta	1	
	Transposition of the great vessels	1	

Great vessel disorders congenital			2
	Hyperviscosity syndrome	1	
	Placental transfusion syndrome	1	
Haematological disorders			2
	Haematoma	7	
	Haemorrhage	1	
	Subgaleal haematoma	1	
	Subgaleal haemorrhage	1	
Haemorrhages NEC			10
Headaches NEC	Headache	1	
Hearing disorders congenital	Deafness congenital	1	
Hearing losses	Hypoacusis	1	
	Heart rate decreased	1	
	Heart rate irregular	1	
Heart rate and pulse investigations			2
Hepatobiliary function diagnostic procedures	Hyperbilirubinaemia neonatal	3	
	Hypoglycaemia neonatal	11	
	Hypoglycaemia	5	
Hypoglycaemic conditions NEC			16
Immune response protein analyses NEC	Macrophage inflammatory protein-1 alpha	1	
Inborn errors of amino acid metabolism	Propionic acidemia	1	
	Type IIa hyperlipidaemia	1	
	Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency	1	
Inborn errors of lipid metabolism			2
Increased intracranial pressure disorders	Brain oedema	1	1
	Infection	12	
	Neonatal infection	12	
	Infection susceptibility increased	1	
Infections NEC			25
Infectious transmissions	Nosocomial infection	1	
Inguinal hernias	Inguinal hernia	10	
	Congenital megacolon	1	
	Enteric duplication	1	
Intestinal disorders congenital			2
Laryngeal and tracheal disorders congenital	Laryngomalacia	10	
Lens disorders congenital	Cataract congenital	1	
Limb fractures and dislocations	Clavicle fracture	6	
	Bronchitis	1	
	Pneumonia	1	
Lower respiratory tract and lung infections			2
	Hypospadias	5	

	Cryptorchism	1	
Male reproductive tract disorders congenital			6
Mood disorders NEC	Listless	2	
	Hypotonia neonatal	1	
	Torticollis	1	
Muscle tone abnormalities			2
Musculoskeletal and connective tissue conditions NEC	Mobility decreased	1	
	Talipes	3	
	Syndactyly	2	
	Ectrodactyly	1	
	Polydactyly	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders of limbs congenital			7
	Craniosynostosis	1	
	Macrocephaly	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders of skull congenital			2
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	Nail hypertrophy	1	
	Nausea	4	
	Vomiting	1	
Nausea and vomiting symptoms			5
Necrosis NEC	Fat necrosis	1	
	Cephalhaematoma	4	
	Caput succedaneum	1	
	Subaponeurotic cerebrospinal fluid collection of infancy	1	
Neonatal disorders due to birth trauma (excl intracranial haemorrhages)			6
Neonatal hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia neonatal	2	
	Neonatal hypoxia	18	
	Neonatal asphyxia	10	
	Neonatal respiratory failure	4	
	Neonatal respiratory distress syndrome	3	
	Brief resolved unexplained event	1	
	Cyanosis neonatal	1	
Neonatal hypoxic conditions			37
Neonatal metabolic and endocrine disorders	Hypothermia neonatal	8	
Neurological disorders congenital NEC	Hereditary spastic paraplegia	1	
	Agitation neonatal	1	
	Myoclonus	1	
Neurological signs and symptoms NEC			2
Newborn complications NEC	Neonatal disorder	3	

	Meconium aspiration syndrome	15	
	Respiratory disorder neonatal	15	
	Transient tachypnoea of the newborn	13	
	Neonatal aspiration	11	
	Neonatal tachypnoea	2	
	Bronchopulmonary dysplasia	1	
	Neonatal dyspnoea	1	
	Pulmonary dysmaturity syndrome	1	
Newborn respiratory disorders NEC			59
Non-site specific gastrointestinal haemorrhages	Haematochezia	1	
Non-site specific injuries NEC	Wound	1	
Ocular disorders congenital NEC	Microphthalmos	1	
Oral cavity disorders congenital NEC	Tethered oral tissue	9	
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	Ovarian cyst	2	
	Cleft lip and palate	1	
	Cleft palate	1	
Palate disorders congenital			2
Peripheral nerve injuries	Injury to brachial plexus due to birth trauma	2	
Peripheral vascular disorders NEC	Cyanosis	2	
Persistent foetal circulation disorders	Patent ductus arteriosus	1	
Pharyngeal disorders (excl infections and neoplasms)	Pharyngeal exudate	1	
	Apgar score low	115	
	Body temperature decreased	19	
	Body temperature fluctuation	4	
	Body temperature increased	3	
	Body temperature abnormal	2	
	Respiratory rate increased	1	
Physical examination procedures and organ system status			144
	Neonatal pneumothorax	7	
	Pneumothorax	1	
Pneumothorax and pleural effusions NEC			8
Polycythaemia (excl rubra vera)	Polycythaemia	2	
Prophylactic procedures NEC	Prophylaxis	5	
Protein analyses NEC	C-reactive protein increased	4	
Pulmonary and bronchial disorders congenital	Congenital pulmonary airway malformation	2	
Pulmonary valvular disorders	Pulmonary valve stenosis	1	
	Bradycardia	5	
	Bradycardia neonatal	5	
	Neonatal tachycardia	2	
	Tachycardia	2	
	Arrhythmia	1	
	Arrhythmia neonatal	1	

	Extrasystoles	1	
Rate and rhythm disorders NEC			16
	Congenital hydronephrosis	3	
	Congenital urethral anomaly	1	
Renal and urinary tract disorders congenital NEC			4
Renal disorders congenital	Renal fusion anomaly	1	
Renal failure and impairment	Renal impairment	1	
Renal obstructive disorders	Hydronephrosis	1	
Respiratory and pulmonary function diagnostic procedures	Pulmonary function test decreased	1	
Respiratory syncytial viral infections	Respiratory syncytial virus infection	2	
Respiratory tract disorders NEC	Aspiration	1	
	Adaptive servo-ventilation	38	
	Positive airway pressure therapy	21	
	Oxygen therapy	4	
	Mechanical ventilation	1	
	Positive end-expiratory pressure	1	
Respiratory tract therapeutic procedures NEC			65
	Epilepsy	4	
	Neonatal epileptic seizure	1	
Seizures and seizure disorders NEC			5
Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC	Sepsis	1	
Site specific vascular disorders NEC	Pallor	4	
	Congenital skin dimples	4	
	Aplasia cutis congenita	3	
	Epidermolysis bullosa	1	
	Naevus flammeus	1	
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC			9
Skin structures and soft tissue infections	Impetigo	2	
Soft tissue neoplasms benign NEC	Leiomyoma	1	
Spine and spinal cord therapeutic procedures	Epidural injection	3	
Streptococcal infections	Streptococcal infection	7	
Structural brain disorders NEC	Brain injury	1	
Supraventricular arrhythmias	Supraventricular extrasystoles	1	
Testicular and epididymal disorders NEC	Neonatal testicular torsion	1	
Testicular and scrotal therapeutic procedures	Orchidopexy	1	
	Incubator therapy	1	
	Infusion	1	
	Resuscitation	1	
Therapeutic procedures NEC			3
	Congenital hypothyroidism	4	
	Congenital hyperthyroidism	2	
Thyroid disorders congenital			6

Tongue disorders	Tongue disorder	1	
Total fluid volume increased	Hypervolaemia	1	
Tracheal disorders (excl infections and neoplasms)	Tracheomalacia	1	
	Umbilical cord around neck	48	
	Umbilical cord abnormality	12	
	Abnormal cord insertion	3	
	Umbilical cord short	2	
Umbilical cord complications			62
Umbilical hernias	Umbilical hernia	3	
Upper respiratory tract signs and symptoms	Nasal obstruction	1	
Ureteric disorders congenital	Congenital megaureter	2	
Ureteric disorders NEC	Ureteral disorder	1	
Urinary abnormalities	Proteinuria	1	
	Cystitis	1	
	Pyelonephritis	1	
	Renal abscess	1	
Urinary tract infections			3
Vascular anomalies congenital NEC	Klippel-Trenaunay syndrome	1	
Vascular hypertensive disorders NEC	Hypertension	4	
Virus identification and serology	Respiratory syncytial virus test positive	1	
Water soluble vitamin deficiencies	Vitamin B6 deficiency	1	
Withdrawal and rebound effects	Drug withdrawal syndrome neonatal	1	

Bijlage tabel 3. Gerapporteerd medicijngebruik rondom vaccinaties

	Baseline	Vaccinatie 1 (6-9 wk)	Vaccinatie 2 (3 mnd)	Vaccinatie 3 (5 mnd)
ACETYLSALICYLZUUR	0	0	2	0
ACETYLSALICYLZUUR/PARACETAMOL/COFFEINE	0	1	1	5
ACICLOVIR/HYDROCORTISON	0	1	1	3
AMLODIPINE	0	1	0	0
AMOXICILLINE	0	0	7	23
AMOXICILLINE/CLAVULAANZUUR	0	2	5	5
Antibiotica	0	1	0	1
ARIPIRAZOL	0	0	1	0
ATENOLOL	0	3	2	2
AZIJNZUUR/TRIAMCINOLONACETONIDE	0	0	0	1
AZITROMYCINE	0	0	1	1
BACITRACINE/COLISTINE/HYDROCORTISON	0	0	0	1
BASIS VOOR CETOMACROGOLZALF	0	0	2	1
BETAMETHASON/FUSIDINEZUUR	0	0	1	0
BOFVACCIN/MAZELENVACCIN/RUBELLAVACCIN	0	0	0	1
Calendula Zoutoplossing Neusspray	0	0	0	1
CARGLUMINEZUUR	0	1	0	0
CETOMACROGOL CREME	0	0	1	1
CETOMACROGOL CREME/VASELINE/GLYCERINE	0	0	1	0
CETOMACROGOL ZALF	0	0	1	1
CLINDAMYCINE	0	1	0	0
COTRIMOXAZOL	0	0	1	0
DEXAMETHASON	0	0	0	2
DICLOFENAC	0	0	1	0
ESOMEPRAZOL	0	38	15	5
FENOBARBITAL	0	1	0	0
FERROCHLORIDE	1	5	0	0
FERROFUMARAAT	3	15	1	1
FLUCONAZOL	0	1	1	0
FOLIUMZUUR	0	1	0	0
FUROSEMIDE	0	1	1	0
FUSIDINEZUUR	0	0	2	5
HYDROCORTISON	0	3	15	38
HYDROCORTISON/LIDOCAINE	0	0	0	1
HYDROCORTISON/MICONAZOL	0	0	2	2
HYDROCORTISON/MICONAZOL/ZINKOXIDE	0	0	0	1
IBUPROFEN	0	1	2	4
IPRATROPIUM	0	1	0	0

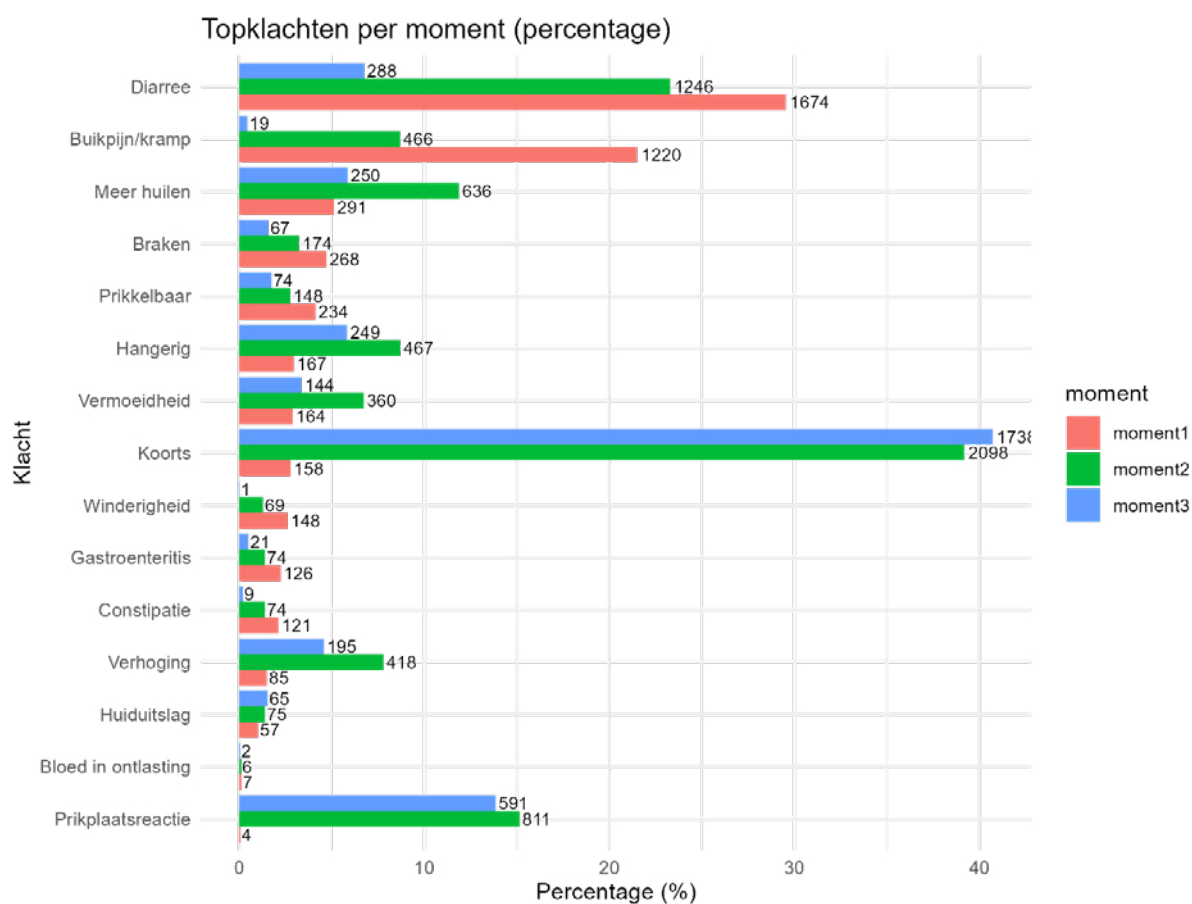
ISONIAZIDE	0	0	0	1
ISOPROPANOL/PROPANOL/MECETRONIUM	0	0	1	0
KETOCONAZOL	0	0	1	3
KIND 0-3 CINABABY	0	2	0	0
KOELZALF	0	1	2	2
LACTOSE	0	1	0	0
LACTULOSE	0	13	13	20
LEVETIRACETAM	0	2	0	0
LEVOCARNITINE	0	1	0	0
LEVOTHYROXINE	0	5	0	0
LIDOCAINE	0	0	0	3
MACROGOL	0	16	12	20
MEFLOQUINE	0	0	0	1
MICONAZOL	0	2	2	4
MICONAZOL/TRIAMCINOLONACETONIDE	0	0	1	0
MOMETASON	0	0	0	2
NADROPARINE	0	0	0	1
NATRIUMCHLORIDE	0	1	7	3
NATRIUMLAURYSULFOACETAAT/SORBITOL	0	0	0	1
NYSTATINE	0	38	21	7
OMEPRAZOL	0	7	0	1
ONDANSETRON	0	0	0	3
PARACETAMOL	0	4	37	35
PERMETRINE	0	1	0	0
PIMECROLIMUS	0	0	1	0
PREDNISON	0	0	0	1
Probioticum	3	1	0	0
PROPRANOLOL	0	2	3	1
RANITIDINE	0	3	0	0
RIFAMPICINE	0	0	0	1
SALBUTAMOL	0	1	5	22
SIMETHICON	2	5	0	0
SOTALOL	0	1	0	0
SPIRONOLACTON	0	1	1	0
TIMOLOL	0	0	0	2
TRIAMCINOLONACETONIDE	0	2	2	12
TRIMETHOPRIM	0	6	1	1
UREUM	0	1	0	0
VASELINE/PARAFFINE DUNVLOEIBAAR	0	0	1	0
VASELINECETOMACROGOL CREME	0	1	0	3
VASELINELANETTE CREME	0	0	0	2
XYLOMETAZOLINE	0	2	9	16

Bijlage tabel 4. Vaccinaties buiten het RVP

	Vaccinatiemoment 1 (6-9 weken) N = 6,211	Vaccinatiemoment 2 (3 maanden) N = 5,353	Vaccinatiemoment 3 (5 maanden) N = 4,268
Hepatitis B	23		
BCG	33	37	32
Pneumokokken	11		
Meningokokken	3		2
NIRSEVIMAB		1	1
Rabies			1
RSV	1	6	2

Bijlage figuur 1.

Vergelijken van percentages van de meest voorkomende klachten of klinisch relevante klachten per vaccinatiemoment, Moment 1 (6-9 weken): rotavirusvaccinatie (n=5.669), Moment 2 (3 maanden): rotavirusvaccinatie, DKTP-Hib-HepB, pneumokokken (n = 5.353), Moment 3 (5 maanden): DKTP-Hib-HepB, pneumokokken (n = 4.268)



bijwerkingen
centrum**lareb**

Goudsbloemvallei 7

5237 MH 's-Hertogenbosch

Tel. 073 646 9700

info@lareb.nl

www.lareb.nl